

PLACE DE LA TEP/TDM AU 18F-FDG DANS LES LYMPHOMES

Dr A. REFFAD
PH

CHU Saint-Étienne
Membre du GHT Loire

Workshop TEP 3/11/2018 ANMNL

PLAN

- GENERALITES
- DIAGNOSTIC: BILAN INITIAL
- EVALUATION THERAPEUTIQUE
- CONCLUSIONS
- CAS CLINIQUES
- QUIZZ

CHU Saint-Étienne

PRE-REQUIS DE LA TEP DANS LES LYMPHOMES

BESOINS DE L'HEMATOLOGUE
-Détermination précise de l'extension de maladie
-Avoir un pronostic et des facteurs prédictifs
-Évaluation précise et précoce de la réponse à son traitement

POUR
-Augmenter le taux d'efficacité thérapeutique
-Réduire la toxicité thérapeutique
-Optimiser la balance entre risque-efficacité en cas de désescalade ou escalade thérapeutique

La TEP peut satisfaire à ces besoins pour l'extension, la réponse thérapeutique et le pronostic

CHU Saint-Étienne

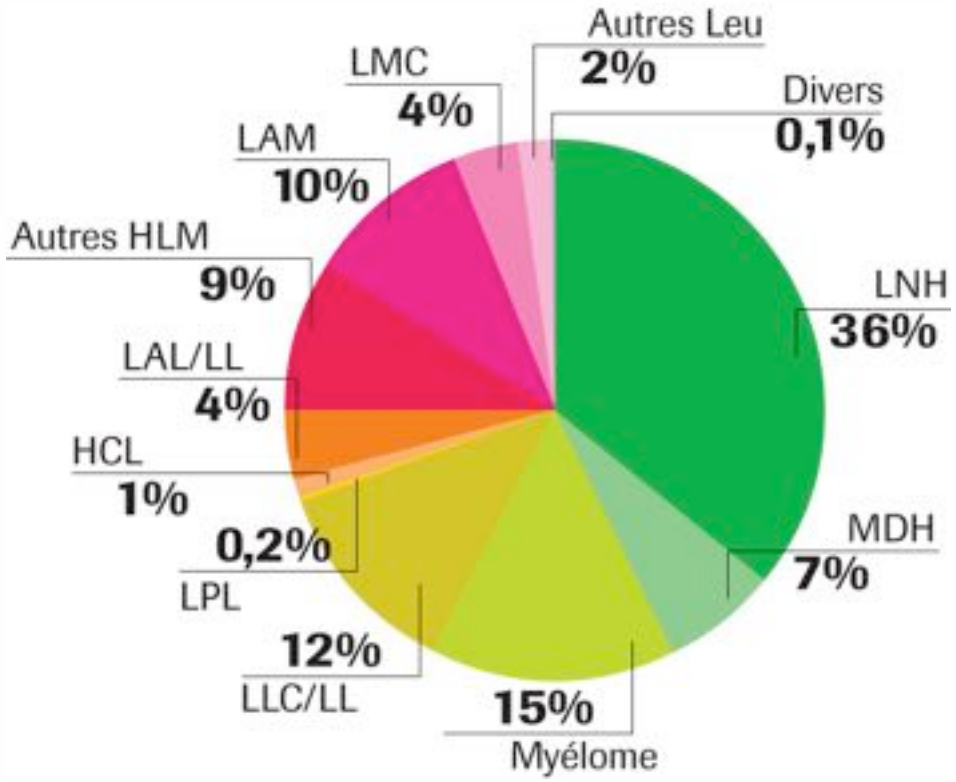
Introduction: Généralités sur les lymphomes

Deux Entités différentes

- La Maladie de Hodgkin
- Les Lymphomes non hodgkinien
  - Lymphome B
  - Lymphomes T

CHU Saint-Étienne

Répartition des hémopathies malignes

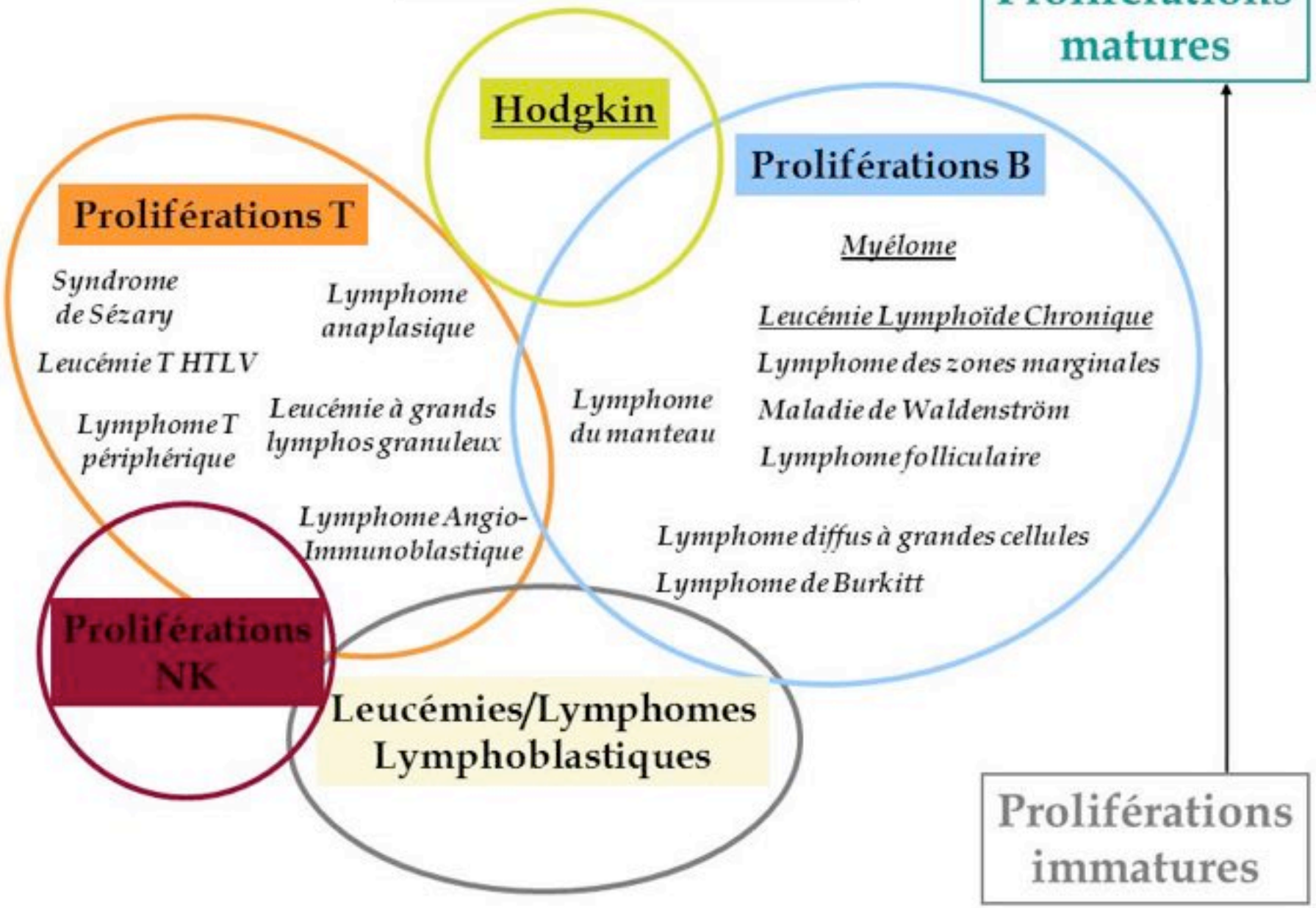


- LNH = **Lymphomes Non Hodgkiniens**
- MDH = **Maladie de Hodgkin**
- Myélome
- LLC/LL = Leucémie Lymphoïde Chronique/LNH Lymphocytique
- LPL = Leucémie Pro-Lymphocytaire
- HCL = Leucémie à Tricholeucocytes (Hairy Cell Leukemia)
- LAL/LL = Leucémie Aiguë Lymphoblastique/ LNH Lymphoblastique
- Autres HLM = Autres Hémopathies Lymphoïdes Malignes
- LAM = Leucémies Aiguës Myéloblastiques
- LMC = Leucémie Myéloïde Chronique
- Autres Leu = Autres Leucémies
- Divers

OMS 2016

CHU Saint-Étienne

Classification



Maladie de Hodgkin

~1900 nouveaux cas/an en France

Cellules de Reed-Sternberg: Cellules caractéristiques décrites en détail par Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902

- Disparition de leur architecture normale des ganglions et présence de **cellules malignes peu nombreuses** au milieu de cellules inflammatoires.

- L'atteinte initialement ganglionnaire
- Propagation lymphatique aux territoires adjacents d
- dissémination par voie hématogène à des organes non lymphoïdes.

CHU Saint-Étienne

HODGKIN

Deux pics de survenue: 20-30 ans et 70-80 ans

Survie à 5 ans supérieure à 80% toutes formes confondues

Meilleur pronostic chez les sujets jeunes

Formes	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
Formes localisées	18 %	89,8 %
Formes localement avancées	41 %	90,4 %
Formes disséminées	36 %	73,7 %
Formes non déterminées	5 %	82,2 %
Toutes formes	100 %	83,9 %

CHU Saint-Étienne

Tableau 1.
Classification en stades du lymphome de Hodgkin : modifications dites « de Cotswolds » de la classification d'Ann Arbor [21].

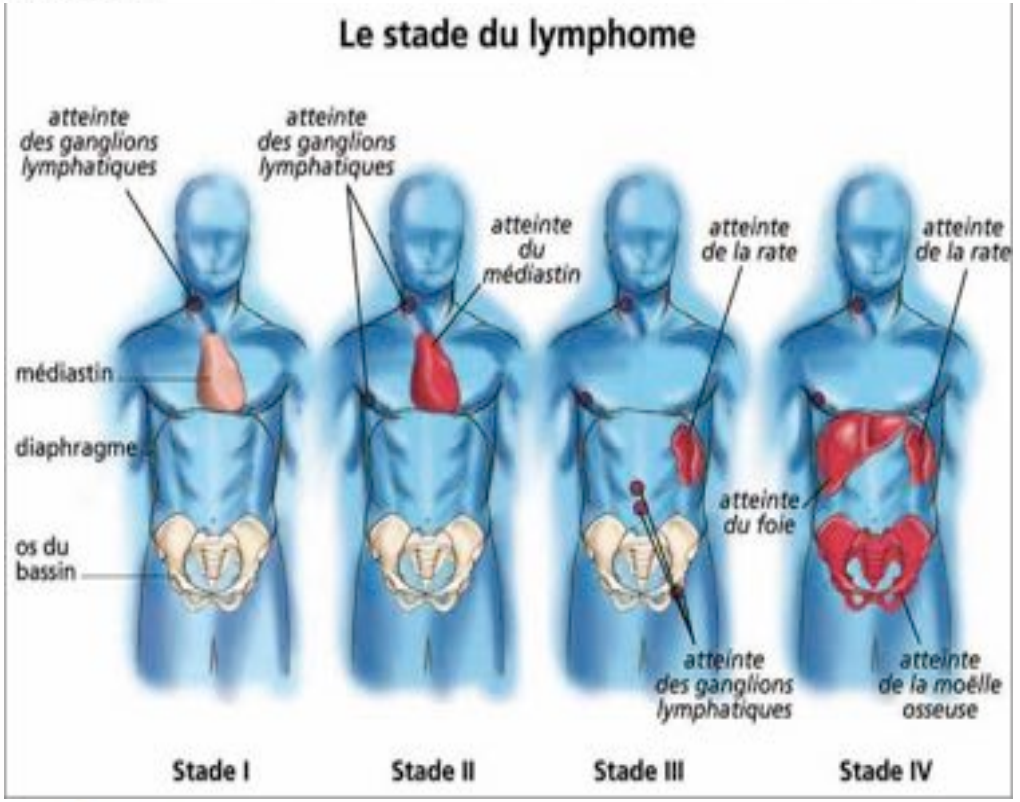
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (IIn)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III 1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III 2	Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III 1
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : – masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) – masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

[CANCER RESEARCH 31, 1860–1861, November 1971]

Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification

Paul P. Carbone (Chairman), Henry S. Kaplan, Karl Musshoff, David W. Smithers, and Maurice Tubiana

National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014 [P. P. C.]; Stanford University, Stanford, California 94305 [H. S. K.]; Roentgen-Radium-Abteilung, Freiburg, Germany [K. M.]; Royal Marsden Hospital, London, England [D. W. S.]; and Institut Gustave Roussy, Villejuif, France [M. T.]



Staging has two aims:

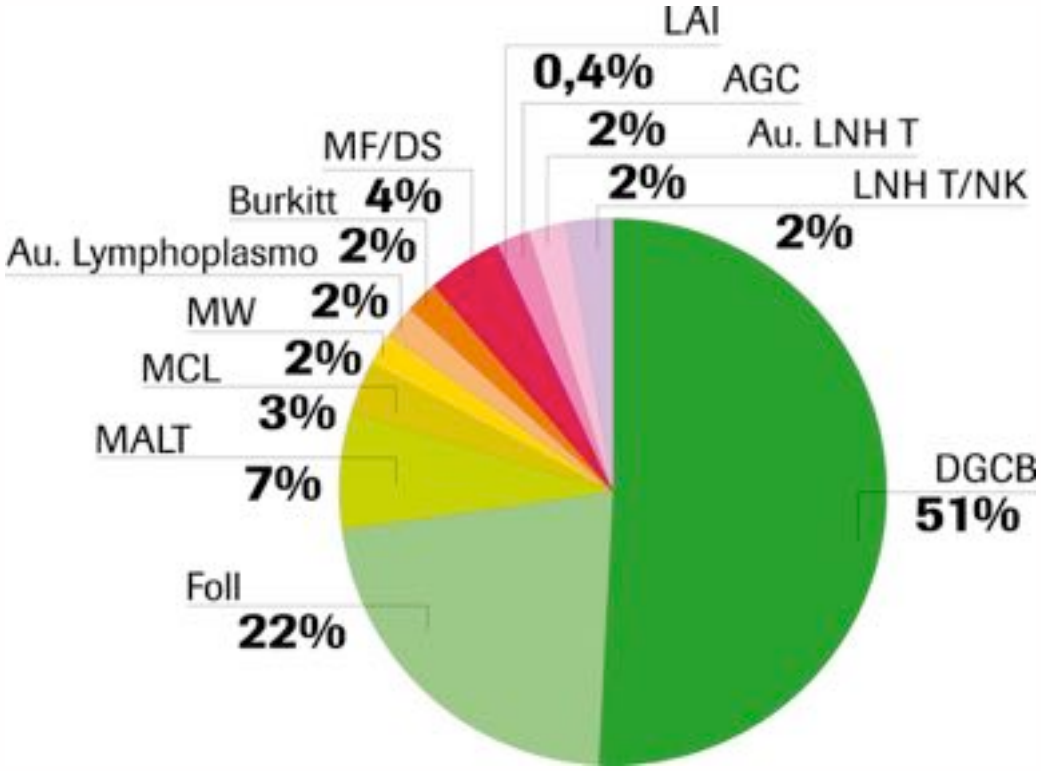
Carbone, 1971

1. to facilitate communication and exchange information.
2. guidance of prognosis and assist in therapeutic decisions.

CHU Saint-Étienne

Lymphomes non Hodgkiniens

Classification selon aspect morphologique du ganglion envahi, aspect cytologique, immunophénotypage +++, mais également des données cytogénétiques et génétiques complémentaires



- DGCB = LNH Diffus à Grandes Cellules B
- Foll = LNH Folliculaire
- MALT = LNH de la Zone Marginale
- MCL = LNH du Manteau
- MW = Maladie de Waldenström
- Au. Lymphoplasmo = Autres LNH Lymphoplasmocytaires
- Burkitt = Lymphome de Burkitt
- MF/DS = Mycosis fungoïde/ Syndrome de Sézary
- LAI = LNH Angio-immunoblastique
- AGC = LNH Anaplasique à Grandes Cellules
- Au. LNH T = Autres LNH T périphériques
- LNH T/NK

OMS 2016

Lymphome agressif à grandes cellules B

Le plus fréquent des LNH

Souvent après 60 ans mais peut survenir à tous âges

Entité agressive de lymphome B

Signes cliniques+++

Chimiothérapie agressive +++ notamment autogreffe de cellules souches

30% de patients réfractaires/rechutes

Une entité à part: le lymphome cérébral primitif

CHU Saint-Étienne

Lymphome folliculaire

3000 à 4000 nouveaux cas par an en France

Age moyen 55-60 ans

Entité indolente de lymphome B

Evolution lente

Rémissions fréquentes mais guérison rare et difficile à obtenir

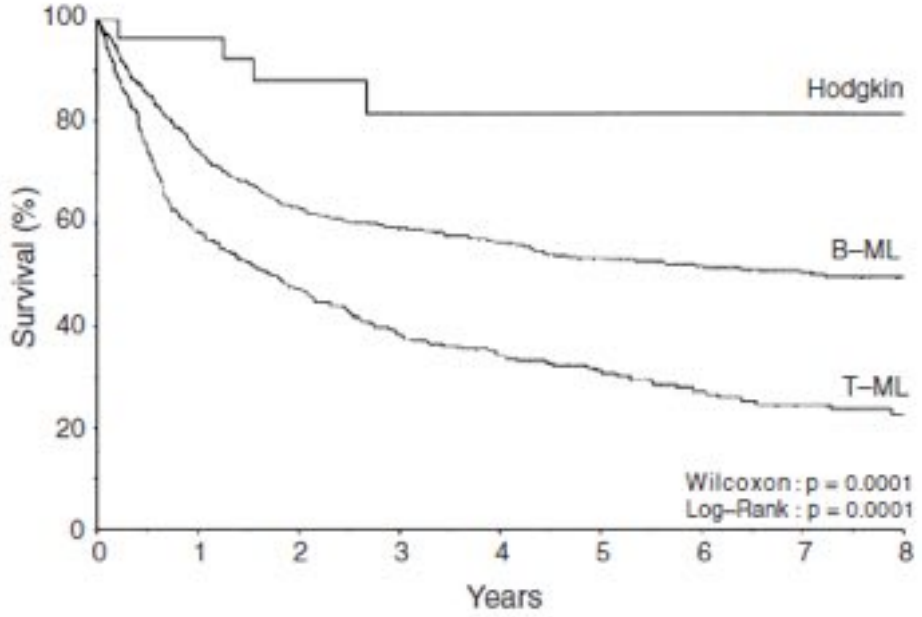
Maladie «chronique »

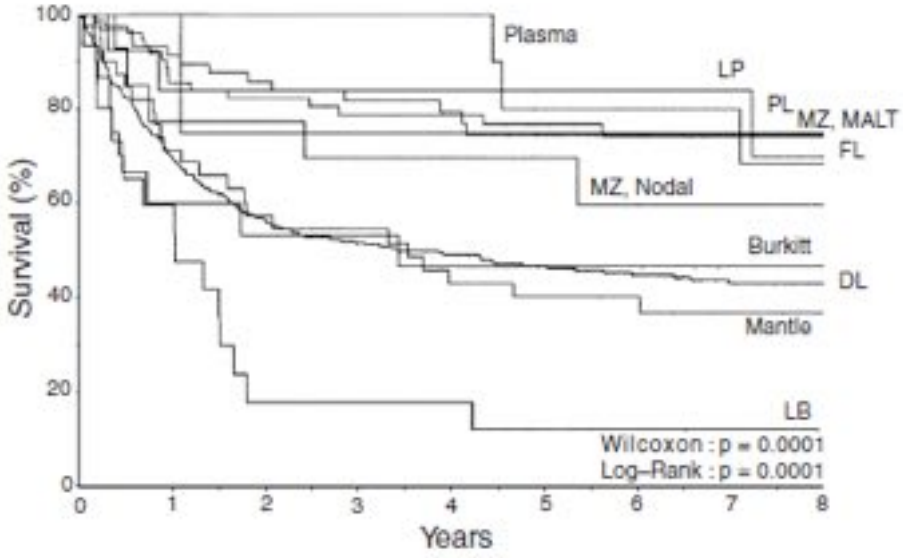
Transformation agressive

Traitement variable selon extension au diagnostic et nombre de rechute: de l'abstention surveillance à l'allogreffe de moelle…

CHU Saint-Étienne

PRONOSTIC





WHO classification of malignant lymphoma

CHU Saint-Étienne

Critères pronostiques

LYMPHOMES : CRITERES PRONOSTIQUES

Classification de Ann-Arbor

Stade	Localisations
I (I_E)	Une aire ganglionnaire ou un site extraganglionnaire
II (II_E)	≥ 2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (envahissement localisé d'un organe/site extraganglionnaire par contiguïté)
III (III_S) (III_E) (III_{SE})	Adénophathies des deux côtés du diaphragme (+ atteinte splénique seule) (+ atteinte splénique et atteinte d'un organe/site extraganglionnaire par contiguïté)
IV	≥ 1 localisation diffuse (ex. moelle, foie) ou des localisations multiples extraganglionnaires (qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire associée)

A = aucun signe général
B = au moins un signe parmi :
- perte de ≥ 10% du poids dans les 6 mois
- fièvre ≥ 38° C depuis plus de 2 semaines
- sueurs nocturnes

Carbone PP et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1

CHU Saint-Étienne

LNH B à Grandes Cellules : CRITERES PRONOSTIQUES

IPI (International Prognostic Index)

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0-1	Faible	35%	73%
2	Intermédiaire faible	27%	51%
3	Intermédiaire haut	22%	43%
4-5	Haut	16%	26%

LNH B à grandes cellules traités en première ligne avec une anthracycline

Critères retenus :
- Age > 60 ans
- Stade Ann Arbor III ou IV
- LDH supérieures à la normale
- Plus d'un site extra-ganglionnaire
- ECOG ≥ 2

Shipp MA et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med 1993; 329: 987-94*

CHU Saint-Étienne

LNH B à Grandes Cellules : CRITERES PRONOSTIQUES

IPI ajusté à l'âge (≤ 60 ans vs > 60 ans)

		≤ 60 ans		> 60 ans	
Nbre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans	Fréquence	Survie à 5 ans
0	Faible	22%	83%	18%	56%
1	Intermédiaire faible	32%	69%	31%	44%
2	Intermédiaire haut	32%	46%	35%	37%
3	Haut	14%	32%	16%	21%

- Critères retenus : - Stade Ann Arbor III ou IV
  - LDH supérieures à la normale
  - ECOG ≥ 2

CHU Saint-Étienne

LNH Folliculaires : CRITERES PRONOSTIQUES

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0-1	Faible	36%	71%
2	Intermédiaire	37%	51%
3-5	Elevé	27%	36%

- **Critères retenus :** - Age > 60 ans
  - Stade Ann Arbor III ou IV
  - LDH supérieures à la normale
  - Nombre de sites ganglionnaires > 4
  - Hémoglobine < 12g/dl

P. Solal-Céligny et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258 - 1265

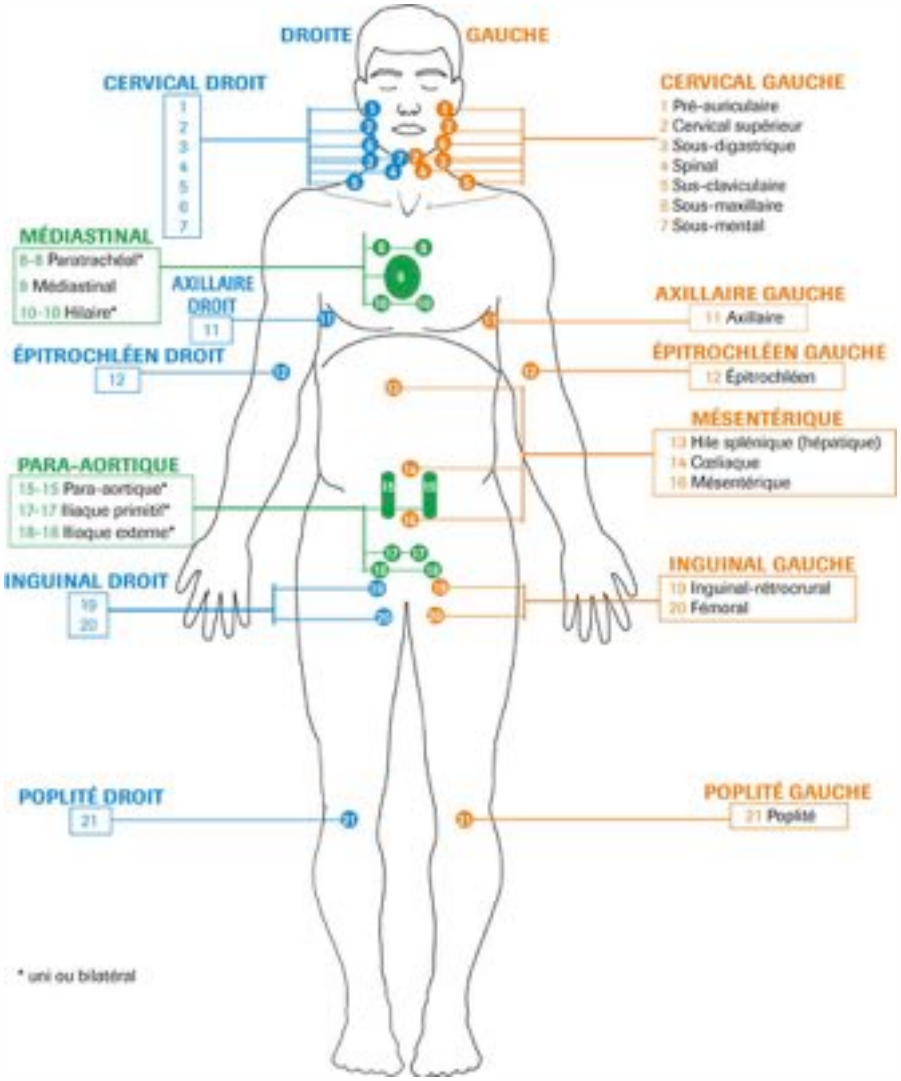
CHU Saint-Étienne

FLIPI "Follicular Lymphoma International Prognostic Index"

Les encadrés représentent un seul site ganglionnaire pour le FLIPI

Exemple : s'il existe des ganglions pré-auriculaires droit (•) et gauche (•),
il s'agit de deux sites différents ;
par contre, s'il existe des localisations paratrachéales droites et gauches
ainsi qu'une atteinte médiastinale,
ceci ne constitue qu'un seul site pour le FLIPI (•).

NB : la rate est considérée comme un organe extra-ganglionnaire



CHU Saint-Étienne

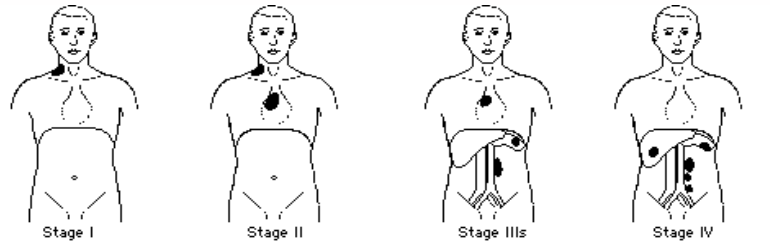
Choix des traitements

Stade

- **Formes localisées** de stades anatomo-cliniques I et II
- **Formes avancées** de stade anatomo-cliniques III et IV

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification

Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister



Stage I	Stage II	Stage IIIs	Stage IV
single lymph node region or single extralymphatic site (Ie)	two or more sites, same side of diaphragm or ± contiguous extralymphatic site (IIe)	both sides of diaphram or ± spleen (IIIs) or contiguous extralymphatic site (IIIe)	diffuse involvement of extralymphatic sites ± nodal disease

Stage subdivision: A-asymptomatic B-unexplained weight loss>10% in 6m and/or fever and/or night sweats

Extralymphatic = tissue other than lymph nodes, thymus, spleen, Waldeyer's ring, appendix & Peyer's patches

Etat général: candidat ou non à la greffe (âge, état général)

Groupe pronostique

Evaluation thérapeutique

- Précoce
- Fin de traitement

Table 2. Revised Staging System for Primary Nodal Lymphomas

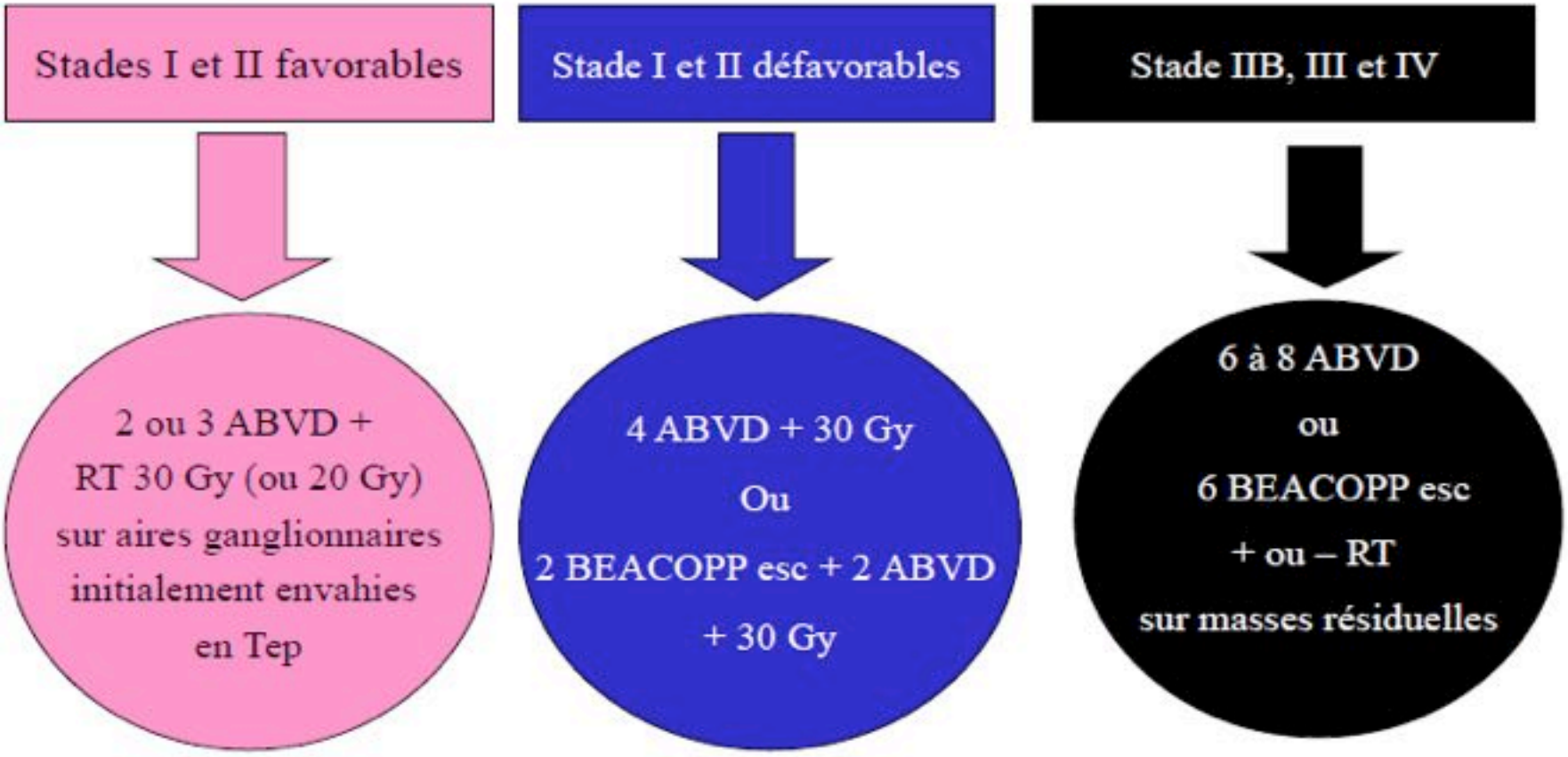
Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography–computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.

*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

CHU Saint-Étienne

Lymphome de Hodgkin : généralités



ABVD = Adriblastine, Bléomycine, Vinblastine et Déticène
BEACOPP esc = Bléomycine, Etoposide, Adriblastine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine et Prednisone

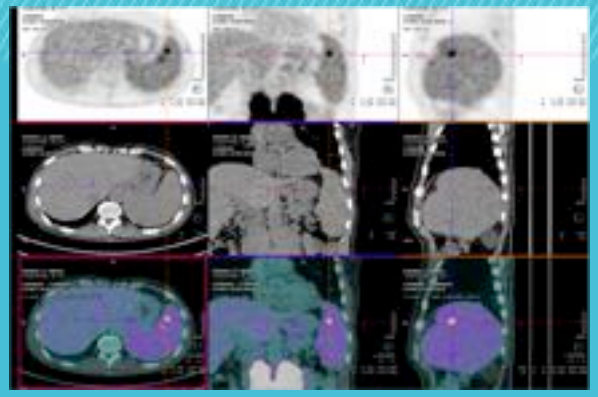
CHU Saint-Étienne

Protocoles de référence utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien

Abréviations	Médicaments
CHOP	Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prednisone
R-CHOP	CHOP + Rituximab
R-CVP	Cyclophosphamide – Vincristine – Prednisone + Rituximab
Mini CHVP :	Cyclophosphamide – Doxorubicine – Etoposine – Prednisone
R-Mini CHVP + IFN :	Mini CHVP + Rituximab + Interféron
R-ACVPB :	Doxorubicine – Cyclophosphamide – Vindesine – Prednisone – Bleomycine + Rituximab
EPOCH :	Etoposine – Prednisone – Vincristine – Cyclophosphamide – Doxorubicine ou Daunorubicine
FND :	Fludarabine – Mitoxandrone – Dexamethasone
Hyper CVAD :	Cyclophosphamide – Vincristine – Doxorubicine – Dexamethasone – Methotrexate – Cytarabine
ICE :	Ifosfamide – Etoposide – Carboplatine
BEAM :	Carmustine – Etoposide – Cytarabine – Melphalan
DHAP :	Cisplatine – Cytosine – Dexamethasone
R-DHAP :	DHAP + Rituximab
ESHAP :	Etoposide – Methylprednisolone – Cytarabine - Cisplatine
RFC :	Fludarabine – Cyclophosphamide – Rituximab

CHU Saint-Étienne

BILAN INITIAL



CHU Saint-Étienne

TEP recommandée pour les lymphomes avides de FDG

Table 2. FDG Avidity According to WHO Classification

Histology	No. of Patients	FDG Avid (%)
HL	489	97-100
DLBCL	446	97-100
FL	622	91-100
Mantle-cell lymphoma	83	100
Burkitt's lymphoma	24	100
Marginal zone lymphoma, nodal	14	100
Lymphoblastic lymphoma	6	100
Anaplastic large T-cell lymphoma	37	94-100*
NK/T-cell lymphoma	80	83-100
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	31	78-100
Peripheral T-cell lymphoma	93	86-98
MALT marginal zone lymphoma	227	54-81
Small lymphocytic lymphoma	49	47-83
Enteropathy-type T-cell lymphoma	20	67-100
Marginal zone lymphoma, splenic	13	53-67
Marginal zone lymphoma, unspecified	12	67
Mycosis fungoides	24	83-100
Sezary syndrome	8	100†
Primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma	14	40-60
Lymphomatoid papulosis	2	50
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	7	71
Cutaneous B-cell lymphoma	2	0

NOTE. Data adapted,[64] with additional updates.[18,33,34,65-67]

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FDG, [^{18}F]fluorodeoxyglucose; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NK, natural killer.

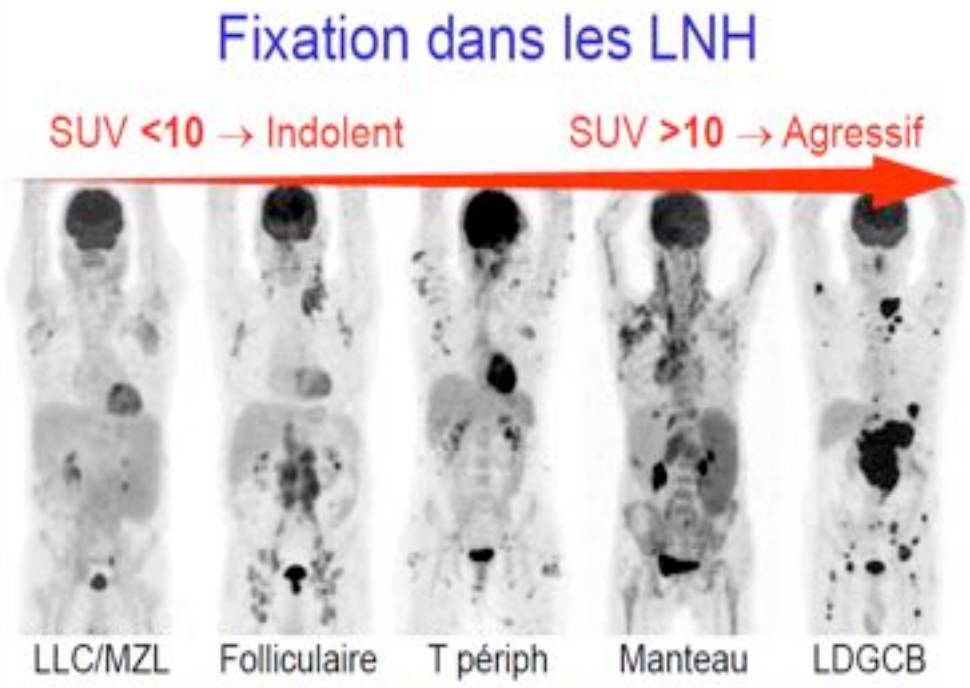
*Only 27% of cutaneous sites.

†Only 62% of cutaneous sites.

Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group

Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu, Michel Meignan, Martin Hutchings, Stefan P. Müeller, Lawrence H. Schwartz, Dominik Zucca, Richard I. Fisher, Judith Trotman, Otto S. Hoekstra, Rodney F. Hicks, Michael T. O'Doherty, Roland Hustinx, Alberto Biggi, and Ross D. Owen

See accompanying article. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800



CHU Saint-Étienne

- Bilan d'extension des lymphomes avides de FDG
- Analyse visuelle
- Sensibilité et Spécificité de la TEP FDG > CT (gg <1 cm, foie, rate)
- Lésions focales dans le foie, la rate et le squelette fortement suspectes
- IRM recommandée pour les atteintes du SNC (fixation cérébrale du FDG)

Table 1. Criteria for Involvement of Site

Tissue Site	Clinical	FDG Avidity	Test	Positive Finding
Lymph nodes	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Increased FDG uptake
		Nonavid disease	CT	Unexplained node enlargement
Spleen	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, solitary mass, miliary lesions, nodules
		Nonavid disease	CT	> 13 cm in vertical length, mass, nodules
Liver	Palpable	FDG-avid histologies	PET-CT	Diffuse uptake, mass
		Nonavid disease	CT	Nodules
CNS	Signs, symptoms		CT	Mass lesion(s)
			MRI	Leptomeningeal infiltration, mass lesions
			CSF assessment	Cytology, flow cytometry
Other (eg, skin, lung, GI tract, bone, bone marrow)	Site dependent		PET-CT*, biopsy	Lymphoma involvement

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.
*PET-CT is adequate for determination of bone marrow involvement and can be considered highly suggestive for involvement of other extralymphatic sites. Biopsy confirmation of those sites can be considered if necessary.

Cheson BD et al.Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059–68

CHU Saint-Étienne

TEP FDG et exploration de la moelle osseuse

- Lésions focales dans la MO fortement suspectes de localisation de LH et LNH agressif, permettant d'éviter la BOM
  - Dans le hodgkin hyperactivité OM diffuse sans LF évocatrice d'hyperplasie réactionnelle

- Moindre Se de la TEP-FDG pour les EOM <20% ou les bas grade associés à un DLBCL, faible impact thérapeutique

- BOM à réaliser pour les folliculaires, manteau, et autres lymphomes indolents car Se modérée de la TEP-FDG

CHU Saint-Étienne

In Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Determination of Bone Marrow Involvement with ^{18}F-FDG PET/CT Provides Better Diagnostic Performance and Prognostic Stratification Than Does Biopsy

Louis Berthet[1], Alexandre Cochet[1,2], Salim Kanoun[1], Alina Berriolo-Riedinger[1], Olivier Humbert[1,2], Michel Toubeau[1], Inna Dygai-Cochet[1], Caroline Legouge[3], Olivier Casasnovas[3], and François Brunotte[1,2]

Key Words: PET/CT; diffuse large B-cell lymphoma; bone marrow; biopsy

J Nucl Med 2013; 54:1244–1250
DOI: 10.2967/jnumed.112.114710

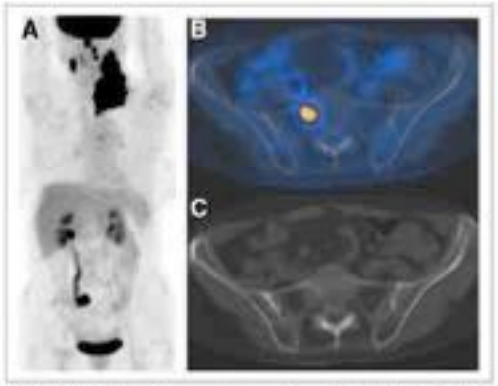


FIGURE 2. Unifocal bone marrow uptake pattern in ^{18}F-FDG PET/CT. Focal lesion on right pelvic bone (A) was shown to be located on right part of sacrum (B), with no underlying anomaly on CT (C). Usual BMB in left posterior iliac crest was negative. Targeted MR imaging confirmed BMI. According to our criteria, patient was considered to have BMI.

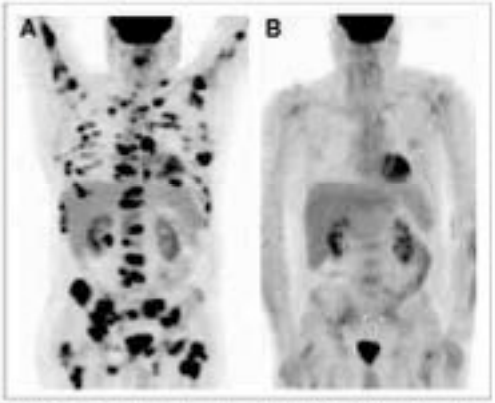


FIGURE 3. Patient with negative initial BMB of left posterior iliac crest. (A) Initial ^{18}F-FDG PET/CT highlighted multifocal uptake in bone marrow. Guided biopsy of right iliac crest came back positive. (B) ^{18}F-FDG PET/CT monitoring revealed excellent metabolic response. According to our criteria, this patient was considered to have BMI.

TABLE 2
Cox Regression Analysis for PFS

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	*P*	HR	95% CI	*P*
BMB/BMI+	4.86	1.62–14.58	0.05	2.20	0.80–6.04	0.1
PET/BMI+	2.89	1.20–6.98	0.02	2.48	1.15–5.33	0.02
IPI > 2	4.54	1.73–11.93	0.002	3.11	1.42–6.80	0.005
Age > 60 y	1.94	0.77–4.88	0.2	—	—	—
Stage III or IV	2.38	0.69–8.13	0.2	—	—	—
ECOG ≥ 2	5.85	2.39–14.39	<0.001	—	—	—
LDH+	3.65	1.07–12.48	0.04	—	—	—
Extranodal site > 1	2.96	1.21–7.26	0.02	—	—	—

blood
2013 122: 61-67
Prepublished online May 9, 2013;
doi:10.1182/blood-2012-12-473389

PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement

Anjum Bashir Khan, Sally Fiona Barrington, Nabegh George Mikhaeel, Alexia Abigael Hunt, Laura Cameron, Tim Morris and Robert Carr

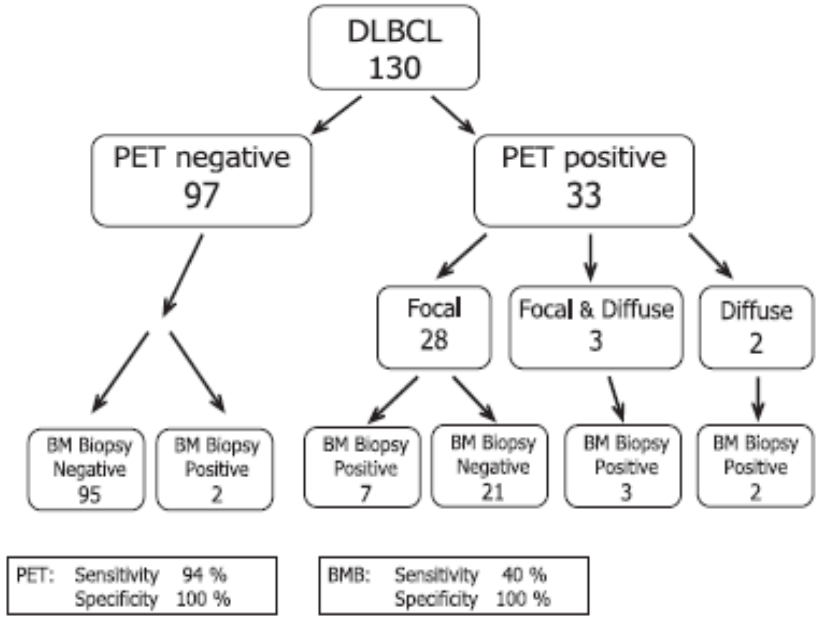


Figure 1. Case distribution of bone marrow status assessed by PET-CT and BM biopsy. BM, bone marrow; BMB, bone marrow biopsy.

CHU Saint-Étienne

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1813–1821
DOI 10.1007/s00259-009-1183-0

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of ^{18}F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation?

Pierre Y. Salaun · Thomas Gastinne · Caroline Bodet-Milin · Loïc Campion · Pierre Cambefort · Anne Moreau · Steven Le Gouill · Christian Berthou · Philippe Moreau · Françoise Kraeber-Bodéré

- Bilan initial d'une maladie de Hodgkin:
  - Hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus plus susceptible d'être associé à une atteinte inflammatoire qu'à un envahissement ostéo-médullaire.
  - A contrario, Hypermétabolisme splénique plus souvent due à une atteinte de la maladie lymphomateuse qu'à une atteinte inflammatoire.

CHU Saint-Étienne

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE CLINIQUE POUR L'UTILISATION DE LA TEP EN CANCÉROLOGIE

VERSION 09.05.2018

Tableau 52 : FDG au TEP au FDG et stadification initiale et re-stadification des lymphomes

Références	Nombre de patients	Type histologique	Augmentation du stade (%)	Diminution du stade (%)	Modifications thérapeutique (%)	Type d'étude	Niveau de preuve
[BANGERTER1998]	44	LH	12	2	14	rétrospective	C
[PARTRIDGE2000]	44	LH	41	7	25	rétrospective	C
[JERUSALEM2001]	33	LH	10	10	3	rétrospective	C
[WEIHRAUCH2002]	22	LH	18	0	5	rétrospective	C
[MUNKER2004]	73	LH	29	3	NS	rétrospective	B
[BUCHMANN2001]	52	LH (n = 27), LNH (n = 25)	8	0	8	rétrospective	C
[WIRTH2002]	50	LH (n = 19), LNH (n = 31)	14	0	18	rétrospective	C
[RAANANI2006]	103	LH (n = 32), LNH (n = 68)	31	1	25	rétrospective	B
[RIGACCI2007]	186	LH	14	1	6	prospective	B
[PODOLOFF2007]	-	TEP au FDG indiquée pour la stadification des lymphomes, comme examen de référence pour le suivi (LBDGC, LH) et pour détecter une atteinte extra-ganglionnaire ou une transformation (LBDGC, LH, LF)				recommandations	B
[ELSTROM2008]	87	LH (n = 37), LNH (n = 50)	13	0	3	rétrospective	B
[PELOSI2008]	65	LH (n = 30), LNH (n = 35)	11	5	8		
[KWEE2008]	1 160	TEP-TDM plus performante que TEP seule ou TDM seule pour la stadification/re-stadification				Revue systématique	A
[PAPAJIK2011]	122	LNH					
[CHESON2014]	-	TEP-TDM au FDG intégrée formellement dans le bilan initial standard de tous les lymphomes avides pour ce traceur				recommandations	A
[KARAM2006]	17	LF	41	0	29	rétrospective	C
[JANIKOVA2008]	82	LF	NS	NS	18	rétrospective	B
[WIRTH2008]	42	LF stades I-II	29	0	45	rétrospective	C
[NGEOW2009]	122	LH (n = 21), LNH (n = 101)	17	0	N/A	prospective	B
[LEDORTZ2010]	45	LF	8	0	18	rétrospective	B
[LUMINARI2013]	142	LF	11	1	NS	rétrospective	B
[METSER2017]	197	LF	23,9	5,1	NS	prospective	A
[ADAMS2017]	349	LF	18,7		NS	Méta-analyse	A
[WEILERSAGIE2010]	766	Toutes histologies	Revue exhaustive du taux de fixation du FDG selon l'histologie			rétrospective	B

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des LF, LH et LBDGC et autres lymphomes avides de FDG.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéo-médullaire des LH et des LBDGC et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la BOM.

La TEP au FDG est recommandée pour guider la biopsie en cas de signes cliniques, biologiques ou radiologiques faisant suspecter une transformation agressive d'une lymphopathie indolente.

LYMPHOPATHIE INDOLENTE: LF, LM ET SYNDROME RICHTER

CHU Saint-Étienne

Evaluation thérapeutique

CHU Saint-Étienne

But de l'hématologue: Primum non nocere

- L'approche thérapeutique vise une réponse maximale avec un minimum de toxicité
- L'adaptation du traitement au stade de la maladie est donc particulièrement importante.
- Selon la qualité de la réponse observée, il sera décidé, selon les protocoles, d'alléger ou d'intensifier le traitement.
- Ne pas irradier les patients qui ont une très bonne réponse à la chimiothérapie.

Rôle du TEP/TDM??

CHU Saint-Étienne

Un peu d'histoire…

- TDM et IRM : Information anatomique

⇒Evaluation de la diminution de la taille des lésion (souvent tardive)

⇒Echelle IWC (1999) : 60% de réponse partielle ou complète incertaine

- TEP : Approche métabolique

⇒Permet de différencier tissus cicatriciel/nécrotique des tissus tumoraux

	Se	Sp	VPP	VPN
TEP 18FDG	76%	94%	82%	92%

Toute histologie confondue: meilleurs performances pour LH et LNHGCB

CHU Saint-Étienne

Un peu d'histoire...

1999 : Score IWC Critères Cliniques et TDM

Critères de réponse établis pour les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) en 1999 (critères International Workshop Criteria [IWC]) [3].
Response criteria for non-Hodgkin's lymphomas established in 1999 (IWC criteria) [3].

Type de réponse	Examen clinique	Ganglions	Masses ganglionnaires	Moelle osseuse
RC	Normal	Normaux	Normales	Normale
RCi	Normal	Normaux	Normales	Indéfinie
	Normal	Normaux	> 75 % de réduction	Normale ou indéfinie
RP	Normal	Normaux	Normales	Positive
	Normal	≥ 50 % de réduction	≥ 50 % de réduction	Hors de propos
	Diminution en taille hépatique/splénique	≥ 50 % de réduction	≥ 50 % de réduction	Hors de propos
Récidive/progression	Augmentation en taille hépatique ou splénique Nouveaux sites	Nouveaux ou augmentés en taille	Nouvelles ou augmentées en taille	Nouvelle atteinte

Consulter l'article pour les définitions exactes de « normal » et « indéfini ».
RC : réponse complète ; RCi : réponse complète incertaine ; RP : réponse partielle.

CHU Saint-Étienne

2007 : Critères IHP

Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma

Malik E. Juweid, Sigrid Stroobants, Otto S. Hoekstra, Felix M. Mottaghy, Markus Dietlein, Ali Guermazi, Gregory A. Wiseman, Lale Kostakoglu, Klemens Scheidhauer, Andreas Buck, Ralph Naumann, Karoline Spaepen, Rodney J. Hicks, Wolfgang A. Weber, Sven N. Reske, Markus Schwaiger, Lawrence H. Schwartz, Josee M. Zijlstra, Barry A. Siegel, and Bruce D. Cheson

A B S T R A C T

Purpose
To develop guidelines for performing and interpreting positron emission tomography (PET) imaging for treatment assessment in patients with lymphoma both in clinical practice and in clinical trials.

Methods
An International Harmonization Project (IHP) was convened to discuss standardization of clinical trial parameters in lymphoma. An imaging subcommittee developed consensus recommendations based on published PET literature and the collective expertise of its members in the use of PET in lymphoma. Only recommendations subsequently endorsed by all IHP subcommittees were adopted.

Recommendations
PET after completion of therapy should be performed at least 3 weeks, and preferably at 6 to 8 weeks, after chemotherapy or chemoimmunotherapy, and 8 to 12 weeks after radiation or chemoradiotherapy. Visual assessment alone is adequate for interpreting PET findings as positive or negative when assessing response after completion of therapy. Mediastinal blood pool activity is recommended as the reference background activity to define PET positivity for a residual mass ≥ 2 cm in greatest transverse diameter, regardless of its location. A smaller residual mass or a normal sized lymph node (ie, ≤ 1 × 1 cm in diameter) should be considered positive if its activity is above that of the surrounding background. Specific criteria for defining PET positivity in the liver, spleen, lung, and bone marrow are also proposed. Use of attenuation-corrected PET is strongly encouraged. Use of PET for treatment monitoring during a course of therapy should only be done in a clinical trial or as part of a prospective registry.

J Clin Oncol 25. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

Masse résiduelles	
Plus de 2 cm	: si fixation > pool vasculaire médiastinal
Moins de 2cm :	Si fixation supérieure bruit de fond environnant
Nodules pulmonaires	
Si supérieurs à 1,5cm	: si fixation > pool vasculaire médiastinal
Si taille inférieur	: limite de l'examen/effet volume partiel
Si apparition alors que disparition des sites connus	A priori infectieux ou inflammatoire

Critères IHP : Analyse VISUELLE
Validé dans LH ET LNH

CHU Saint-Étienne

2007 : Critères IHP

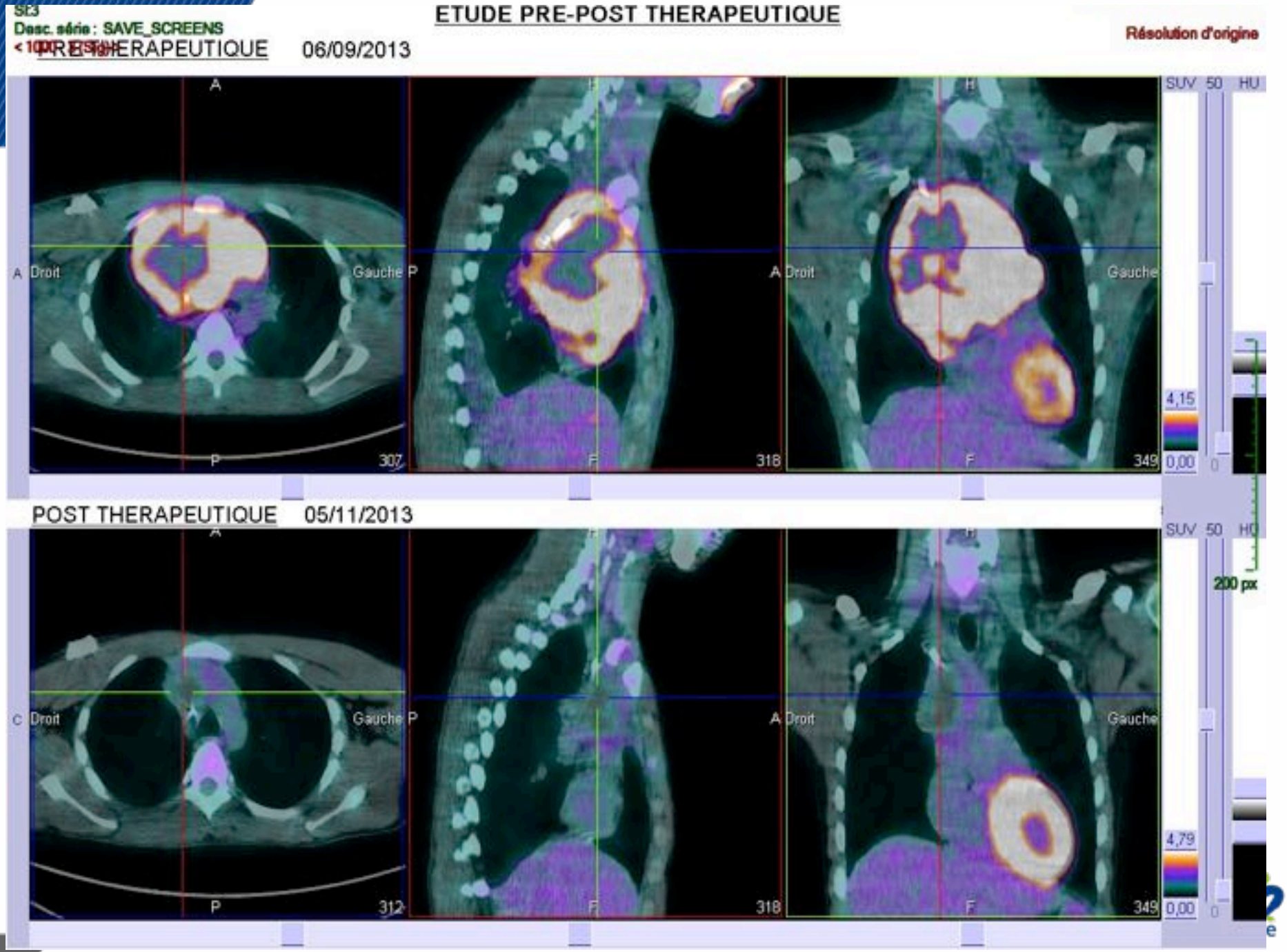
Lésions résiduelle hépatiques ou spléniques	
Si > 1,5cm	Significatif si fixation > foie
Si < 1,5cm	Significatif si fixation supérieur à l'environement
Hypermétabolisme splénique diffus	Iatrogène
Hypermétabolisme osseux :	
Foyer hypermétabolique focal	Suspect
Hypermétabolisme médullaire diffus	physiologique
Absence d'hypermétabolisme osseux n'exclus pas une atteinte médullaire : BOM nécessaire	

Critères d'interprétation International Harmonize Project (IHP) 2007.
IHP 2007 interpretation criteria.

Réponse métabolique	Critères IHP 2007
Maladie métaboliquement progressive Progressive Metabolic Disease (PMD)	Apparition d'une nouvelle lésion de plus de 1,5 cm, même si les autres localisations ont diminué de taille. L'apparition d'une lésion avide de FDG dans un site initialement indemne ne peut être considérée comme rechute/progression de la maladie qu'après confirmation par d'autres modalités. L'apparition de nodules pulmonaires nécessite une confrontation à des donnes histologiques ou Augmentation $\geq$ 50 % de la somme des produits des plus grands diamètres de tout ganglion ou lésion initialement considérés comme anormaux et Ces lésions doivent être positives en TEP sauf si la lésion est trop petite pour être détectée
Maladie métaboliquement stable Stable Metabolic Disease (SMD)	Patient présentant une réponse insuffisante pour être considérée en CMR ou PMR mais ne remplissant pas les critères de progression de la maladie et TEP toujours positive au niveau des sites initialement atteints, sans cependant de nouvelle lésion à la TEP ou à la TDM
Réponse métabolique partielle Partial Metabolic Response (PMR)	Régression $\geq$ 50 % de la somme des produits des plus grands diamètres d'au moins 6 ganglions ou masses ganglionnaires et Absence d'augmentation de taille des autres ganglions, du foie ou de la rate ou Régression $\geq$ 50 % de la somme des produits des plus grands diamètres des nodules hépatiques ou spléniques et Absence de nouvelle localisation de la maladie
Réponse métabolique complète Complete Metabolic Response (CMR)	Disparition de tout signe clinique ou de tout symptôme en rapport avec la maladie et Négativation de la TEP quelle que soit la taille des lésions résiduelles à la TDM et Foie et rate non palpables cliniquement et de taille non augmentée sur les examens d'imagerie. Disparition de tout nodule splénique ou hépatique et En cas d'atteinte ostéomédullaire initiale, des BOM répétées doivent se révéler négatives

FDG : ^{18}fluoro-desoxyglucose ; TEP : tomographie par émission de positons ; BOM : biopsie ostéomédullaire.

CHU Saint-Étienne


SE3
Desc. série : SAVE_SCREENS
ETUDE PRE-POST THERAPEUTIQUE
Résolution d'origine
PRE THERAPEUTIQUE 06/09/2013
SUV 50 HU
Droit
Gauche
307
318
349
4,15
0,00
POST THERAPEUTIQUE 05/11/2013
312
4,79
200 px

Deauville 2009

Echelle de Deauville *(5-point scale)*

score 1 : pas d'hyperfixation	
score 2 : fixation ≤ médiastin	Des-escalade
score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie	Escalade
score 4 : fixation > foie	
score 5 : fixation >> foie et/ou progression	

Variabilité des cut offs en fonction de la clinique (escalade , désescalade)
Meignan et all 2009 Leuk lymphoma 50 60

CHU Saint-Étienne

Menton 2011
International Validation Study

score 1 : pas d'hyperfixation

score 2 : fixation ≤ médiastin

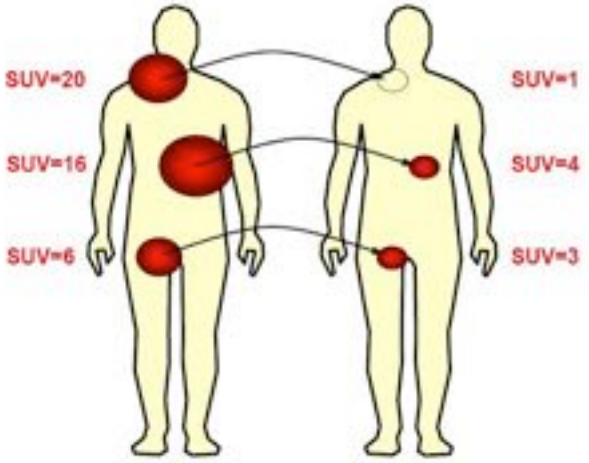
score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie

Cut-off visuel

score 4 : fixation > foie

score 5 : fixation >> foie et/ou progression

2) identification of the target lesion on interim PET



Whichever the location:
SUV_0=20, SUV_2=4
ΔSUV=80% →CR

Follow-up of a target:
ΔSUV_{t1}=95% →CR
ΔSUV_{t2}=75% →CR
ΔSUV_{t3}=50% →PR

Retrospective target:
ΔSUV_{t2}=75% →CR
ΔSUV_{t3}=50% →PR

CHU Saint-Étienne

2014

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification

Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229

A B S T R A C T

Abstract

The purpose of this work was to modernize recommendations for evaluation, staging, and response assessment of patients with Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). A workshop was held at the 11th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano, Switzerland, in June 2011, that included leading hematologists, oncologists, radiation oncologists, pathologists, radiologists, and nuclear medicine physicians, representing major international lymphoma clinical trials groups and cancer centers. Clinical and imaging subcommittees presented their conclusions at a subsequent workshop at the 12th International Conference on Malignant Lymphoma, leading to revised criteria for staging and of the International Working Group Guidelines of 2007 for response. As a result, fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)–computed tomography (CT) was formally incorporated into standard staging for FDG-avid lymphomas. A modification of the Ann Arbor descriptive terminology will be used for anatomic distribution of disease extent, but the suffixes A or B for symptoms will only be included for HL. A bone marrow biopsy is no longer indicated for the routine staging of HL and most diffuse large B-cell lymphomas. However, regardless of stage, general practice is to treat patients based on limited (stages I and II, nonbulky) or advanced (stage III or IV) disease, with stage II bulky disease considered as limited or advanced disease based on histology and a number of prognostic factors. PET-CT will be used to assess response in FDG-avid histologies using the 5-point scale. The product of the perpendicular diameters of a single node can be used to identify progressive disease. Routine surveillance scans are discouraged. These recommendations should improve evaluation of patients with lymphoma and enhance the ability to compare outcomes of clinical trials.

J Clin Oncol 32. *© 2014 by American Society of Clinical Oncology*

CHU Saint-Étienne

Nouveautés Lugano

-Splénomégalie > 13cm
-Pas d'imagerie radiologique en routine
-Pas de BM dans LH et certains LB
-TEP-CT FDG est le standard dans les lymphomes avides au FDG
-RC inclut les lésions persistantes avec TEP(-) dans les lymphomes avides
-Deauville score standard
-RP avec une lésion persistante…

CHU Saint-Étienne

Table 1. Summary of Recommendations

Recommendations
Section 1: Interpretation of PET-CT scans
1. Staging of FDG-avid lymphomas is recommended using visual assessment, with PET-CT images scaled to fixed SUV display and color table; focal uptake in HL and aggressive NHL is sensitive for bone marrow involvement and may obviate need for biopsy; MRI is modality of choice for suspected CNS lymphoma (type 1)
2. Five-point scale is recommended for reporting PET-CT; results should be interpreted in context of anticipated prognosis, clinical findings, and other markers of response; scores 1 and 2 represent CMR; score 3 also probably represents CMR in patients receiving standard treatment (type 1)
3. Score 4 or 5 with reduced uptake from baseline likely represents partial metabolic response, but at end of treatment represents residual metabolic disease; increase in FDG uptake to score 5, score 5 with no decrease in uptake, and new FDG-avid foci consistent with lymphoma represent treatment failure and/or progression (type 2)
Section 2: Role of PET-CT for staging
1. PET-CT should be used for staging in clinical practice and clinical trials but is not routinely recommended in lymphomas with low FDG avidity; PET-CT may be used to select best site to biopsy (type 1)
2. Contrast-enhanced CT when used at staging or restaging should ideally occur during single visit combined with PET-CT, if not already performed; baseline findings will determine whether contrast-enhanced PET-CT or lower-dose unenhanced PET-CT will suffice for additional imaging examinations (type 2)
3. Bulk remains an important prognostic factor in some lymphomas; volumetric measurement of tumor bulk and total tumor burden, including methods combining metabolic activity and anatomical size or volume, should be explored as potential prognosticators (type 3)
Section 3: Role of interim PET
1. If midtherapy imaging is performed, PET-CT is superior to CT alone to assess early response; trials are evaluating role of PET response–adapted therapy; currently, it is not recommended to change treatment solely on basis of interim PET-CT unless there is clear evidence of progression (type 1)
2. Standardization of PET methods is mandatory for use of quantitative approaches and desirable for routine clinical practice (type 1)
3. Data suggest that quantitative measures (eg, δSUVmax) could be used to improve on visual analysis for response assessment in DLBCL, but this requires further validation in clinical trials (type 2)
Section 4: Role of PET at end of treatment
1. PET-CT is standard of care for remission assessment in FDG-avid lymphoma; in presence of residual metabolically active tissue, where salvage treatment is being considered, biopsy is recommended (type 1)
2. Investigation of significance of PET-negative residual masses should be collected prospectively in clinical trials; residual mass size and location should be recorded on end-of-treatment PET-CT reports where possible (type 3)
3. Emerging data support use of PET-CT after rituximab-containing chemotherapy in high–tumor burden FL; studies are warranted to confirm this finding in patients receiving maintenance therapy (type 2)
4. Assessment with PET-CT could be used to guide decisions before high-dose chemotherapy and ASCT, but additional studies are warranted (type 3)

Abbreviations: ASCT, autologous stem-cell transplantation; CMR, complete metabolic response; CT, computed tomography; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FDG, [^{18}F]fluorodeoxyglucose; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MRI, magnetic resonance imaging; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PET, positron emission tomography; SUV, standardized uptake value; δSUVmax, change in maximum SUV.

CHU Saint-Étienne

CLASSIFICATION DE LUGANO

Réponse Métabolique Complète	Score 1, 2, 3 *
Réponse Métabolique Partielle **	Score 4, 5 : diminution de la fixation
Non Réponse Métabolique ***	Score 4, 5 : Fixation inchangée
Progression métabolique ***	Score 4, 5 : majoration de la fixation Nouvelle(s) lésion(s)

* Score 3 en protocole désescalade : réponse inadéquate

** Considérée comme maladie résiduelle en fin de traitement

*** Considérée comme échec thérapeutique en fin de traitement

CHU Saint-Étienne

CRITERES DE DEAUVILLE

Score 1	Absence de fixation
Score 2	Fixation < médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais < foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou nouvelles lésions
X	Nouveaux sites non liés au lymphome

CHU Saint-Étienne

TEP précoce ou iTEP

CHU Saint-Étienne

Intérêt de la TEP pour l'Evaluation Thérapeutique

- Maladie chimio-sensible
- Rationnel:
  - Il faut "taper juste" dès la 1ère ligne de chimio
  - Plus la réponse est rapide plus la rémission est durable
- Maladie de bon pronostic: Stratégies adaptées au risque



Désescalade? Escalade ?

CHU Saint-Étienne

- TEP-FDG >CT pour évaluer la réponse
  - TEP marqueur de substitution de chimio-sensibilité
- La TEP précoce a une valeur pronostique certaine dans le LH et le LBDGC:
  - Les patients TEP négatif rapidement ont une meilleure survie que les patients TEP positif

    Si le schéma thérapeutique initial est poursuivi jusqu'au bout.
- Cette valeur pronostique est néanmoins influencée par:
  - Les critères utilisés
  - La stade de la maladie
  - Le schéma thérapeutique
- Avec une question qui subsiste…
  - Intérêt d'un changement de la stratégie thérapeutique en fonction des résultats de la TEP précoce???

CHU Saint-Étienne

Intérêt de la TEP-FDG

- Evaluation précoce ou intermédiaire: iTEP à 2 et/ou 4 cures:
  - Évaluation de la chimiosensibilité
  - Tolérance d'une «fixation résiduelle»

- Nécessité de critères d'interprétation standardisés et reproductibles
  - Echelle 5-PS (ou échelle de Deauville) recommandée pour l'évaluation intermédiaire en routine et dans beaucoup d'essais cliniques
  - Delta SUV pour les LBDGC

CHU Saint-Étienne

Cinétique de réponse au traitement

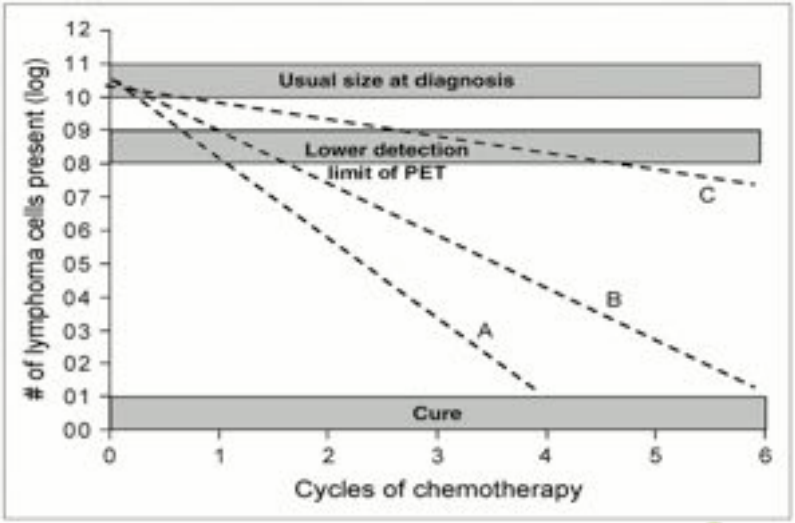
La PET permet d'analyser pendant le traitement un processus métabolique continu

• PET après 1 ou 2 cycles:

Analyse la réponse des cellules présentant le plus haut niveau de prolifération
Identifie les patients répondant tôt (chimiosensibilité)
Un PET négatif n'est pas requis

PET après 3 à 4 cycles:

- Permet d'identifier la repousse de la tumeur
- Identifie les patients ayant répondu tardivement

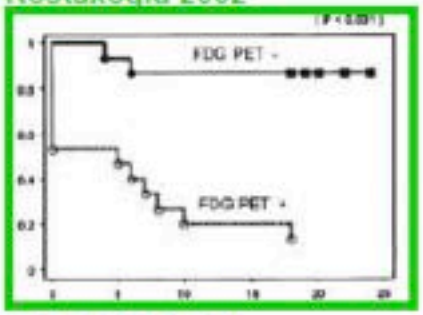


Y Kasamon et al, Curr Opin Oncol 2008; 20: 206

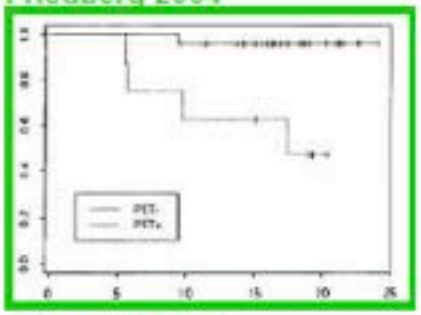
CHU Saint-Étienne

Valeur pronostiquecertaine iTEP

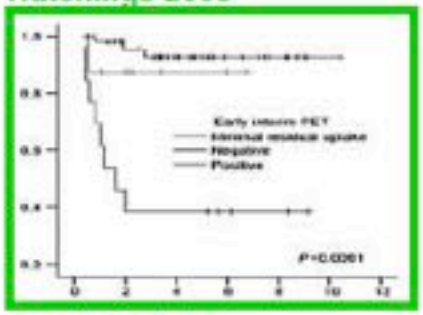
Kostakoglu 2002



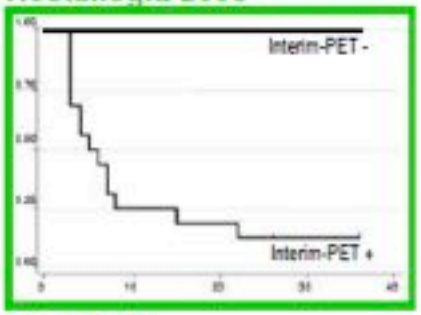
Friedberg 2004



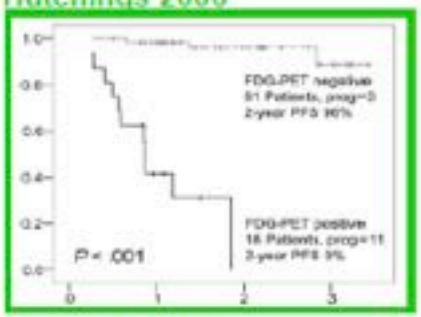
Hutchings 2005



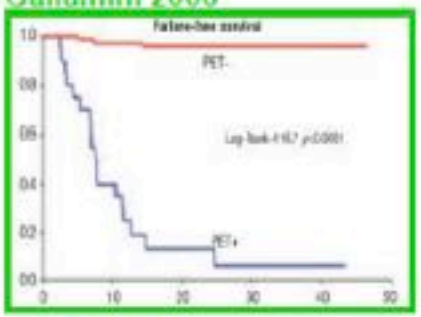
Kostakoglu 2006



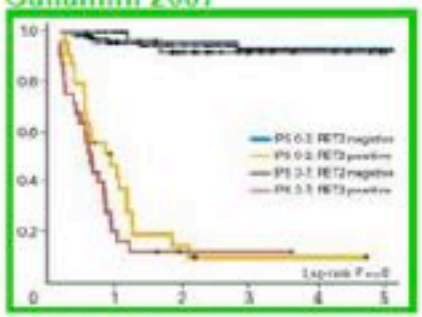
Hutchings 2006



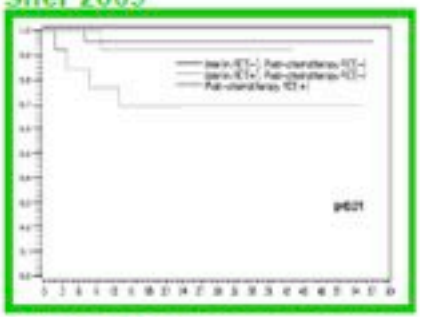
Gallamini 2006



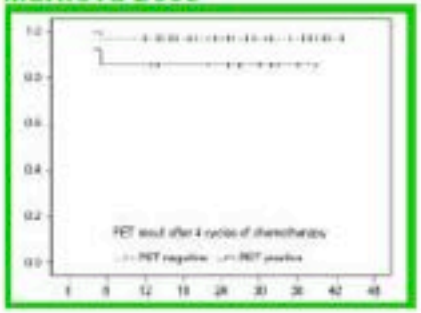
Gallamini 2007



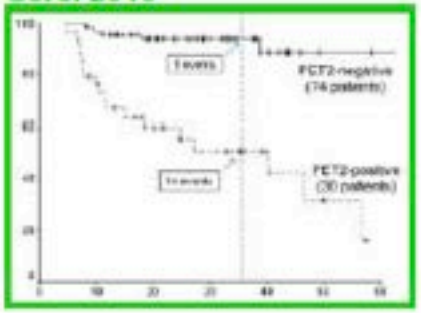
Sher 2009



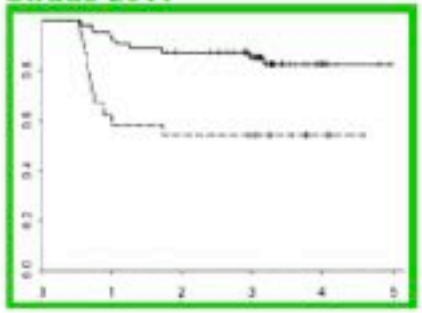
Markova 2009



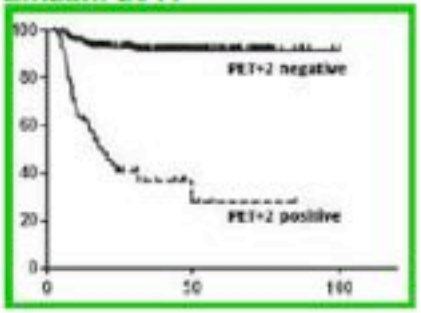
Cerci 2010



Straus 2011



Zinzani 2011



CHU Saint-Étienne

Echelles d'évaluation

Maladie de Hodgkin
Critères de Deauville modifiés Menton 2012

- Visuelle
- Comparatif
- Intensité

Score 1	Pas de Fixation
Score 2	Fixation < médiastin vasculaire (ROI de 3cm)
Score 3	Fixation > médiastin mais < Foie
Score 4	Fixation modérément > fixation Foie
Score 5	Fixation >> foie (>200%SUV foie) Nouveaux foyers métabolique

Tep Négative = Répondeurs

Tep Positive = Non Répondeurs

CHU Saint-Étienne

Lymphomes non hodgkiniens B (DLBCL)
Critères de Menton 2012

ΔSUV Max. = SUV max.1 - SUV max.2 / SUV max.1 x 100

ΔSUV Max. à 2 cure : seuil à 66 % et	**< à 66 % : TEP positif**	**> 66 % : TEP négatif**
ΔSUV Max. à 4 cure : seuil à 70 %	< à 70 % : TEP positif	> à 70 % : TEP Négatif

Non Répondeurs Répondeurs

ΔAttention : Prendre la lésion la plus fixante sur chaque examen même si ce n'est pas la même zone

Pour lésion osseuse :

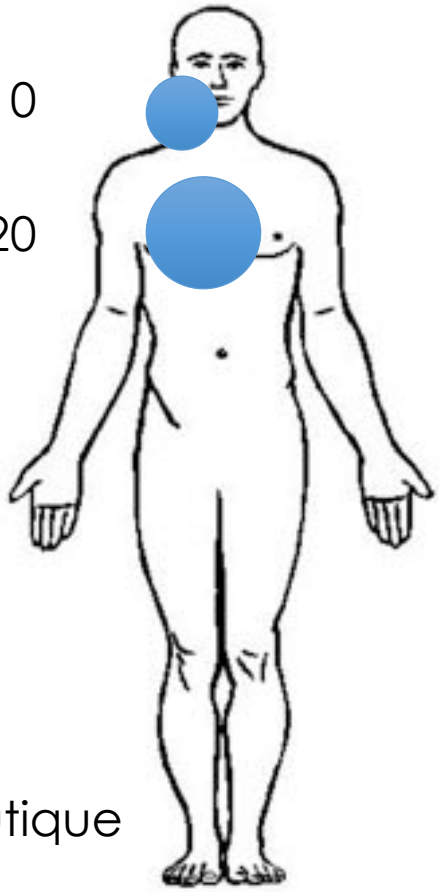
- Négatives si lésion < os sain
- Positive si lésion > os sain

CHU Saint-Étienne

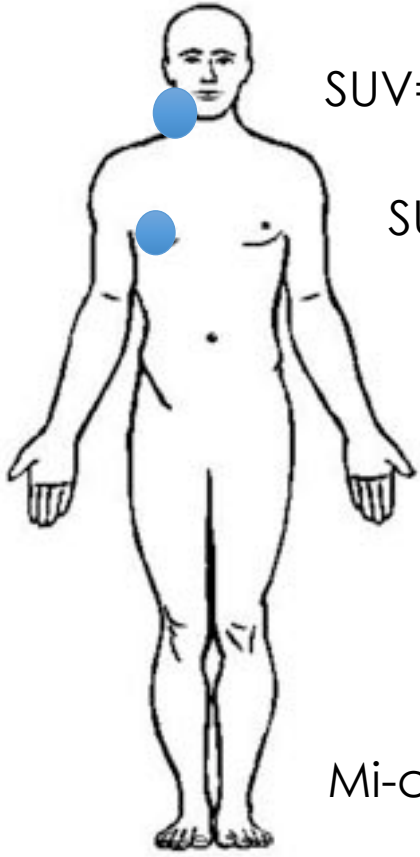
Evaluation Intermédiaire

SUV= 10

SUV= 20



Pré- thérapeutique



SUV= 8

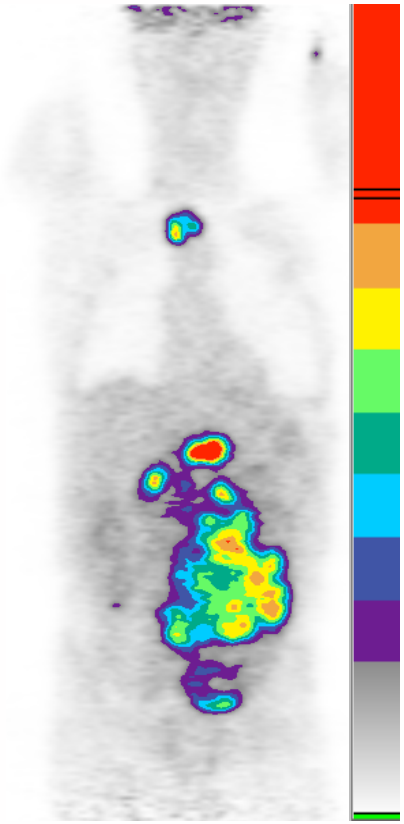
SUV= 2

Mi-cure (2 cures)

ΔSUV Max. = SUV max.1 - SUV max.2 / SUV max.1 x 100 = 20 – 8/20 x 100

ΔSUV Max. = 60% => Non répondeur

- Échelle de couleur discontinue
- PET0 : SUVmax tumeur la +active
- PET2 : SUVmax tumeur résiduelle la + active (même si ≠ de PET0) ; si PET (-) dans la région initiale
- Nécessité d'un PET baseline !
- Calcul du %de réduction :



CHU Saint-Étienne

MALADIE DE HODGKIN

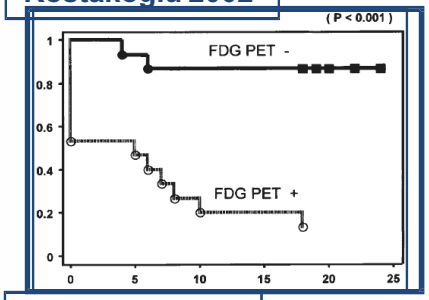
Plusieurs protocoles HD10, HD15, HD18, H10, AHL2011, Rapid Trials, RATHL, USgroup

CHU Saint-Étienne

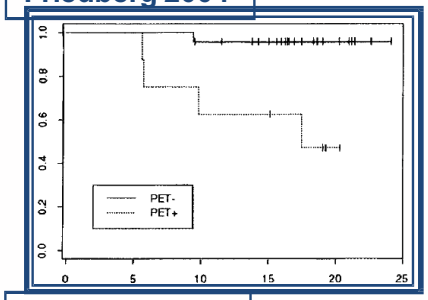
Valeur pronostique certaine

E. Itti menton 2011

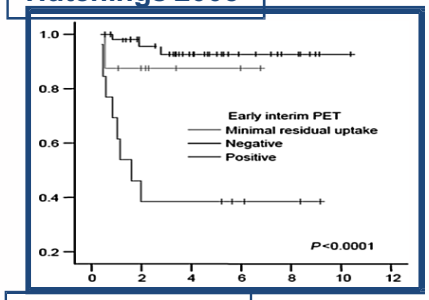
Kostakoglu 2002



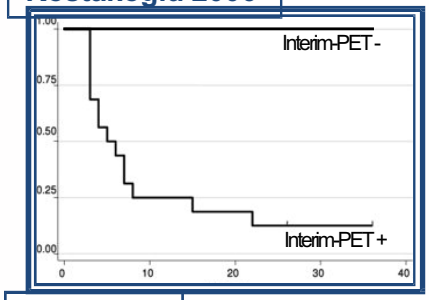
Friedberg 2004



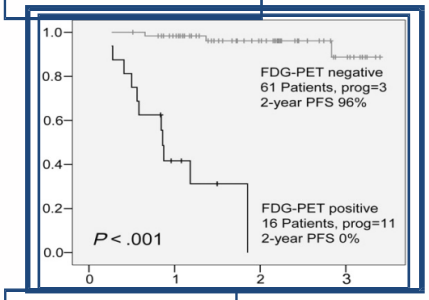
Hutchings 2005



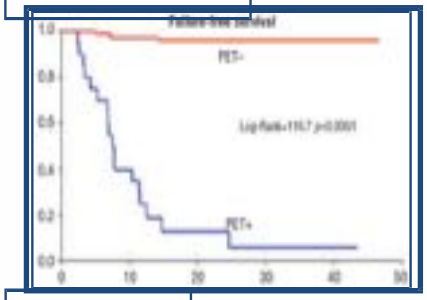
Kostakoglu 2006



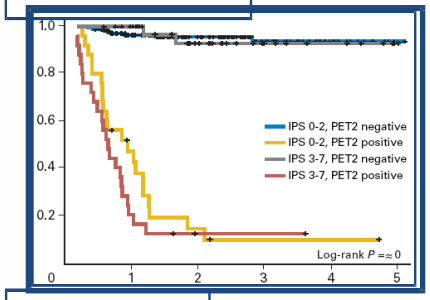
Hutchings 2006



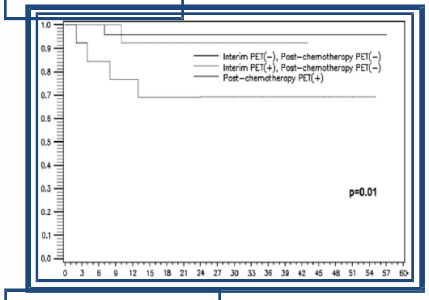
Gallamini 2006



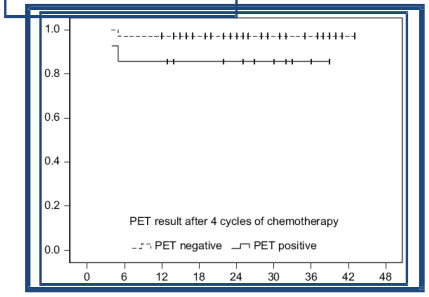
Gallamini 2007



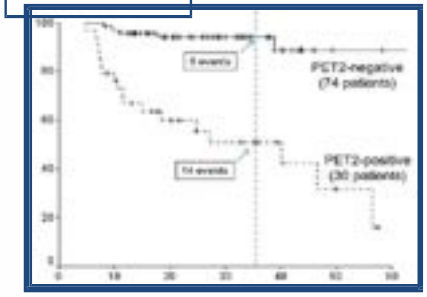
Sher 2009



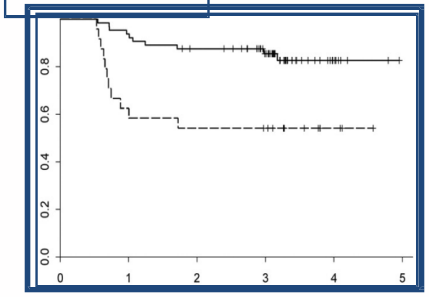
Markova 2009



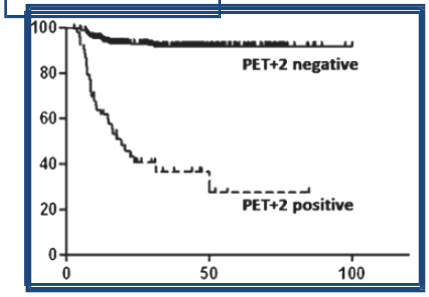
Cerci 2010



Straus 2011



Zinzani 2011



Desc. série SAVE SCREENS
< 1000 - 1 (Sig) >

PRE THERAPEUTIQUE 06/09/2013

Non Corrige de l attenuation

Résolution d'origine





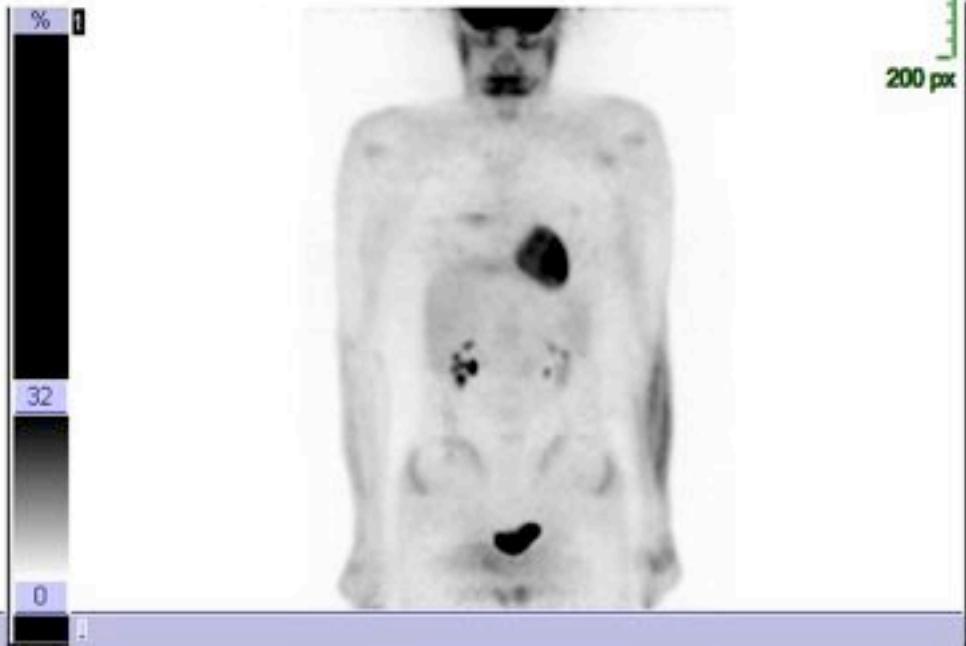
Corrige de l attenuation

POST THERAPEUTIQUE 05/11/2013

Non Corrige de l attenuation

200 px





Evolution des critères d'interprétation

TEP -

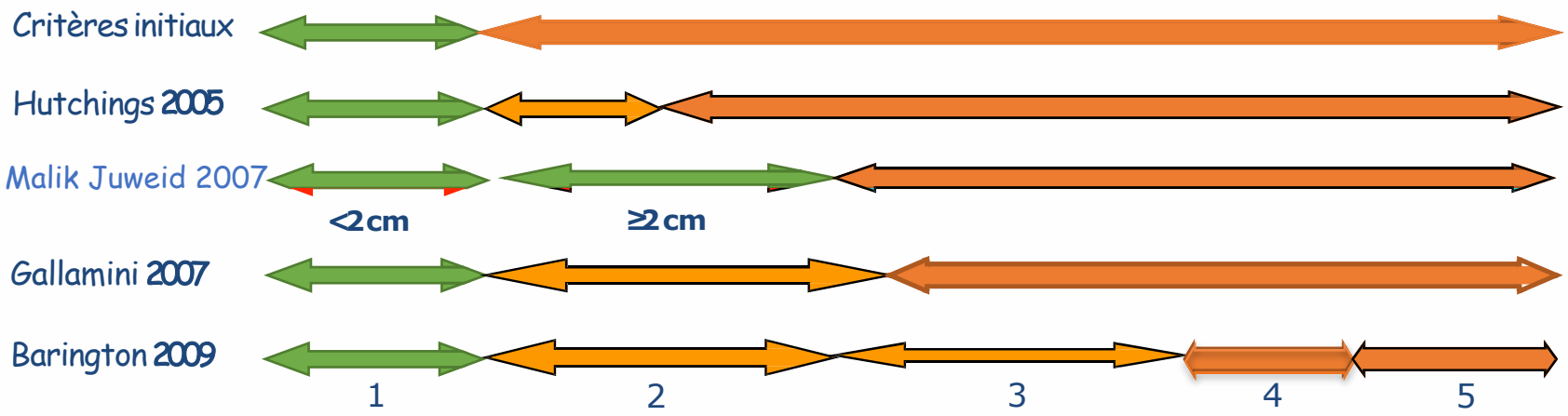
MRF

TEP +

BDF local

BDF médiastinal

BDF hépatique



score 1 : pas d'hyperfixation

score 2 : fixation ≤ médiastin

score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie

score 4 : fixation > foie

score 5 : fixation » foie et/ou progression

F. Kraeber-Bodéré 2016

Impact thérapeutique de l'iTEP?

- Variabilité des cut-offs en fonction de la question clinique?
- Faut-il changer le traitement en fonction des résultats de l'iTEP?
  - Des-escalade (pour diminuer la toxicité dans les maladies localisées et/ou de pronostic favorable bon répondeur iTEP)
  - Escalade (pour améliorer la survie des malades mauvais répondeur iTEP)

score 1 : pas d'hyperfixation
score 2 : fixation ≤ médiastin — Des-escalade
score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie — Escalade
score 4 : fixation > foie
score 5 : fixation » foie et/ou progression

Meignan et al. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-60

L'étude HD15

Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial

Andreas Engert, Hans Haverkamp*, Carsten Kobe*, Jana Markova, Christoph Renner, Antonyia Ho, Josée Zijlstra, Zdenek Krejčí, Michael Fuchs, Michael Hallek, Eva Nordlohne, Hermine Dühmer, René Diehl, Nikolai Engel, Max Topp, Susanne Klutmann, Holger Amthauer, Andreas Rademacher, Regine Kluge, Clemens Kretschmar, Ulrike Schober, Richard Greil, Reinhold Andreesen, Michael Kreuz, Michael Pfreundschuh, Harald Stein, Hans Theodor Eich, Rolf-Peter Müller, Markus Dietlein, Peter Borchmann, Volker Diehl, on behalf of the German Hodgkin Study Group, the Swiss Group for Clinical Cancer Research, and the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie

- Étude du GHSG de 2003 à 2008
- MH avancées
- 2126 patients, âge médian 33 ans
- 2 objectifs :

✓ Primaire : déterminer la meilleure chimiothérapie

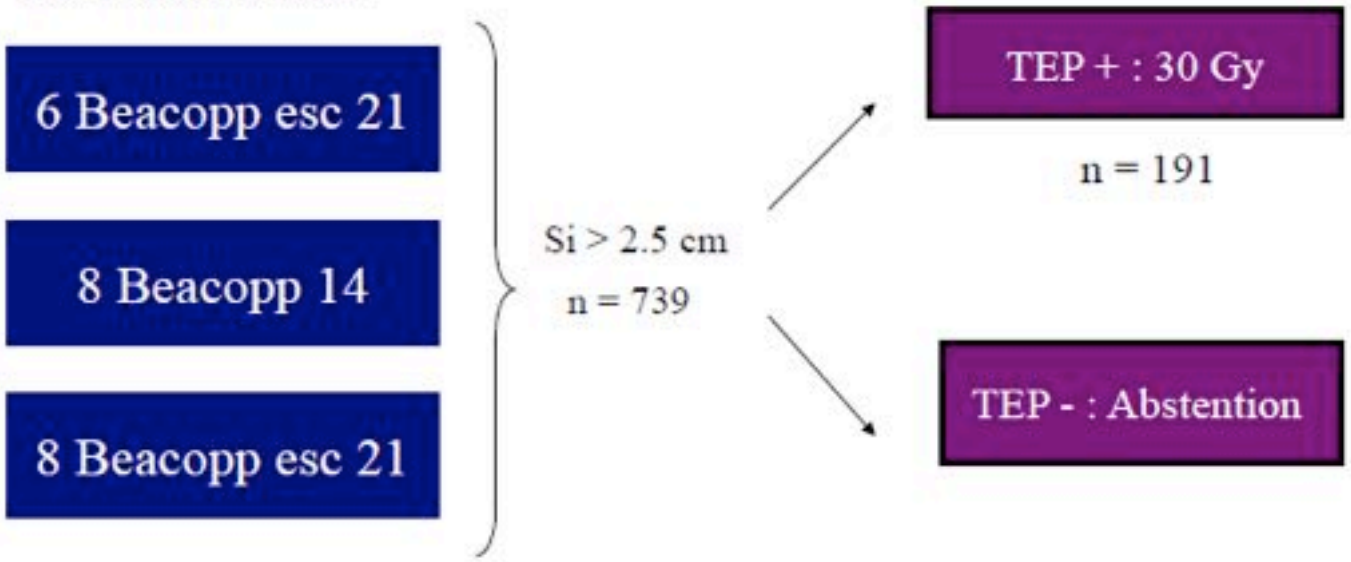
✓ Radiothérapie guidée par le Tep après chimiothérapie sur les masses résiduelles de plus de 2,5 cm

Engert, *Lancet.* 2012 (379) :1791-1799

CHU Saint-Étienne

L'étude HD15

- Schéma étude



Engert, *Lancet.* 2012 (379) :1791-1799

CHU Saint-Étienne

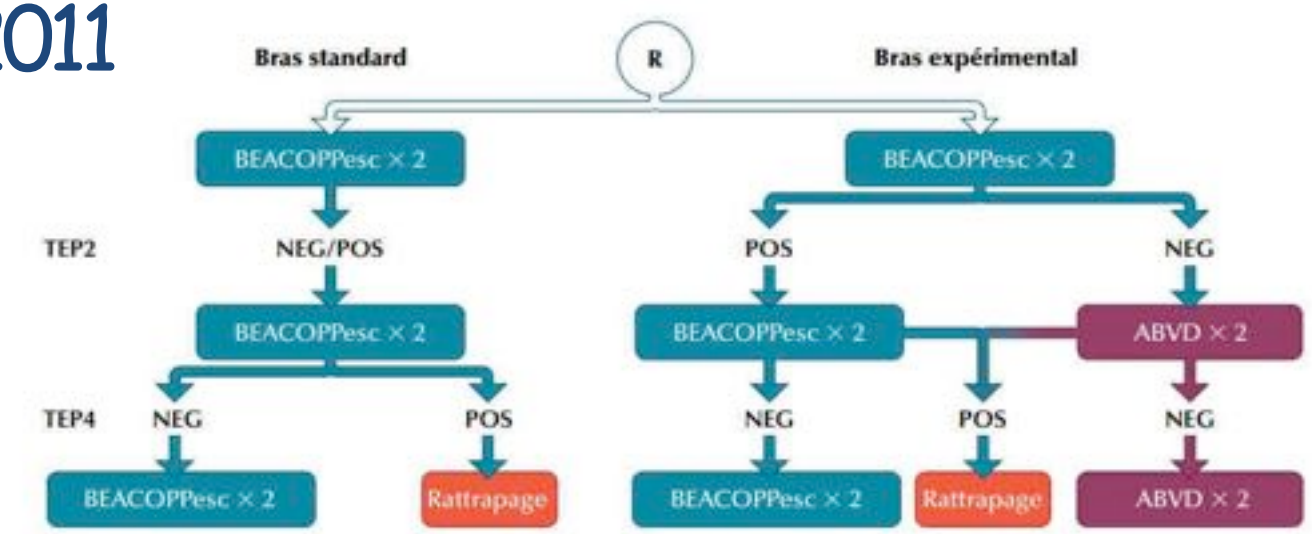
L'étude HD15 : conclusions

- Les patients TEP + ont plus de risque de rechute même avec radiothérapie complémentaire
- Intérêt Pronostique de la TEP en fin de traitement surtout pour patients en RP au TDM
- Moins de radiothérapie : 71% (HD9) vs 11% (HD15)
- Donc réduction toxicité mais pas d'efficacité

Engert, *Lancet.* 2012 (379):1791-1799

CHU Saint-Étienne

AHL 2011



- Evaluation d'une stratégie de traitement guidée par la TEP, chez des patients ayant un lymphome de Hodgkin de stade III-IV ou IIB à haut risque.
- Non-infériorité de la PFS à 5 ans pour la stratégie de traitement guidée par la TEP précoce comparée à un traitement délivrant six cures de BEACOPPesc sans TEP précoce décisionnelle.
- Des-escalade des patients TEP2neg

EN PRATIQUE: Critères d'interprétation Hodgkin: hors protocole

- score 1 : pas d'hyperfixation
- score 2 : fixation ≤ médiastin
- score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie
- score 4 : fixation > foie
- score 5 : fixation >> foie et/ou progression

Cut-off 2-4 cures

TEP **positive** si fixation résiduelle supérieure à la fixation hépatique

CHU Saint-Étienne

LBDGC

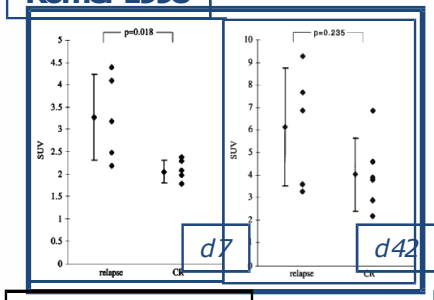
Plusieurs protocoles: DLCBL
IVS,LNH2007,LNH2009 PETAL, GAINED

CHU Saint-Étienne

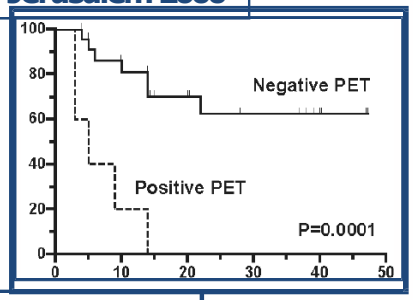
Valeur prédictive TEP précoce

E. Itti, Montpellier 2012

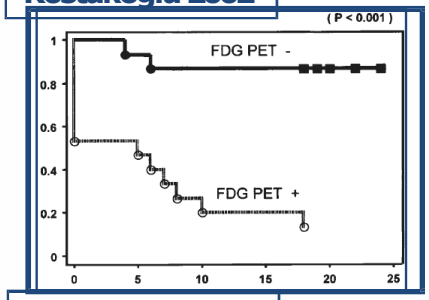
Römer 1998



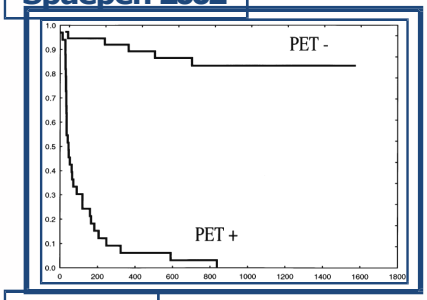
Jerusalem 2000



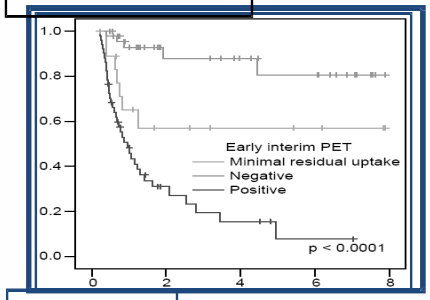
Kostakoglu 2002



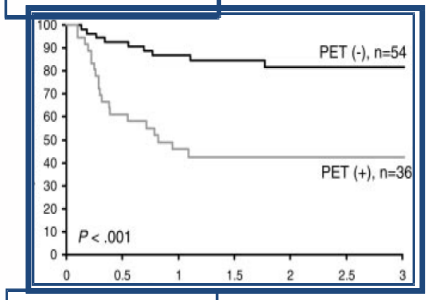
Spaepen 2002



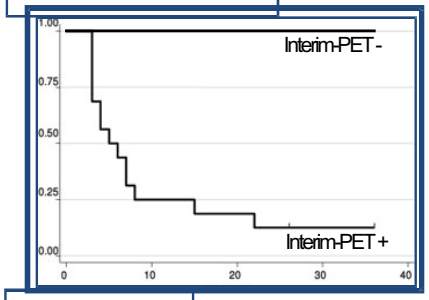
Mikhaeel 2005



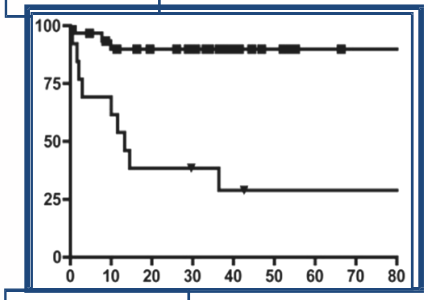
Haioun 2005



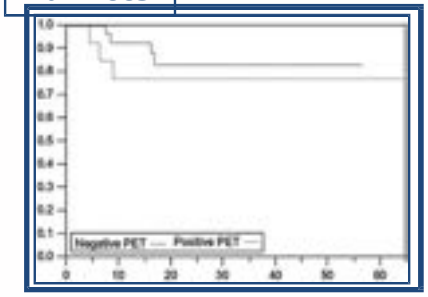
Kostakoglu 2006



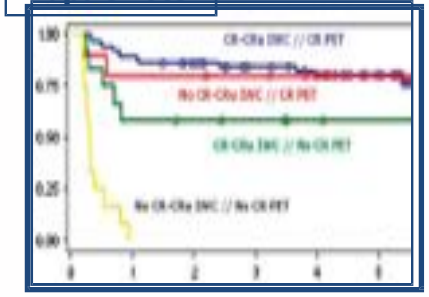
Ng 2007



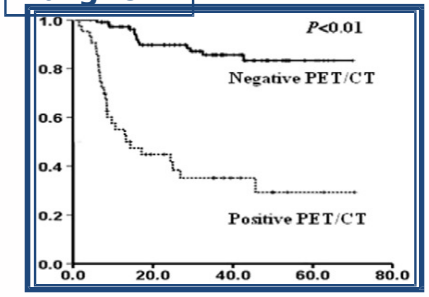
Han 2009



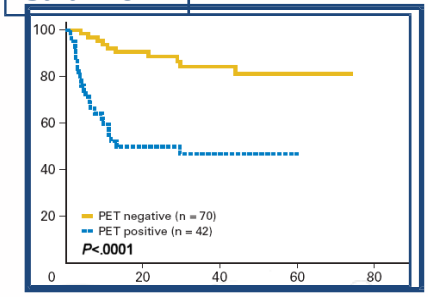
Dupuis 2009



Yang 2011



Safar 2012



Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:1312–1320
DOI 10.1007/s00259-013-2435-6

ORIGINAL ARTICLE

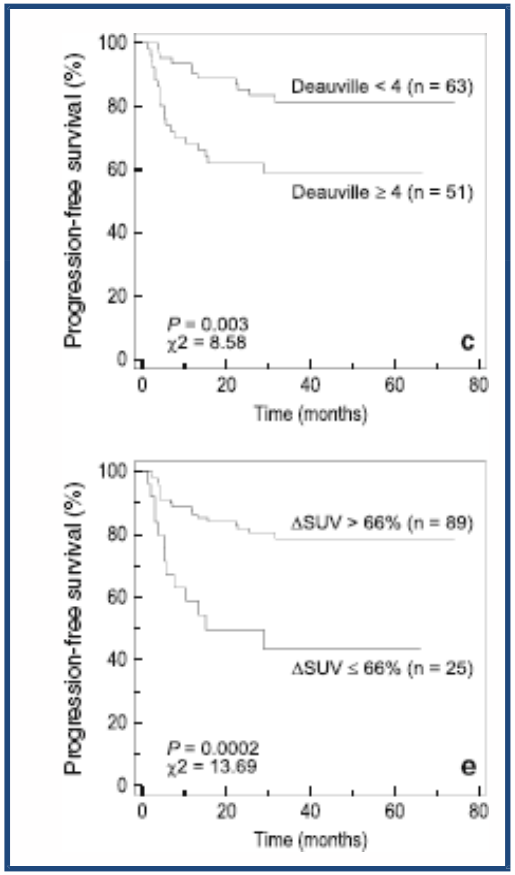
An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and ΔSUVmax

Emmanuel Itti · Michel Meignan · Alina Berriolo-Riedinger · Alberto Biggi · Amanda F. Cashen · Pierre Véra · Hervé Tilly · Barry A. Siegel · Andrea Gallamini · René-Olivier Casasnovas · Corinne Haioun

Table 2 Interobserver agreement for interim PET positivity for different cut-off scores of the Deauville five-point scale and ΔSUVmax ≤66 %

PET2 positivity cut-off	Cohen's κ		
	Observers 1 and 2	Observers 1 and 3	Observers 2 and 3
Deauville score ≥2	0.33	0.36	0.56
Deauville score ≥3	0.65	0.52	0.49
Deauville score ≥4	0.80	0.65	0.53
Deauville score ≥5	0.71	0.39	0.43
ΔSUVmax ≤66 %	0.92	0.82	0.74

Landis and Koch scale for κ interpretation: 0.00–0.20 slight agreement, 0.21–0.40 fair agreement, 0.41–0.60 moderate agreement, 0.61–0.80 substantial agreement, 0.81–1.00 almost perfect agreement

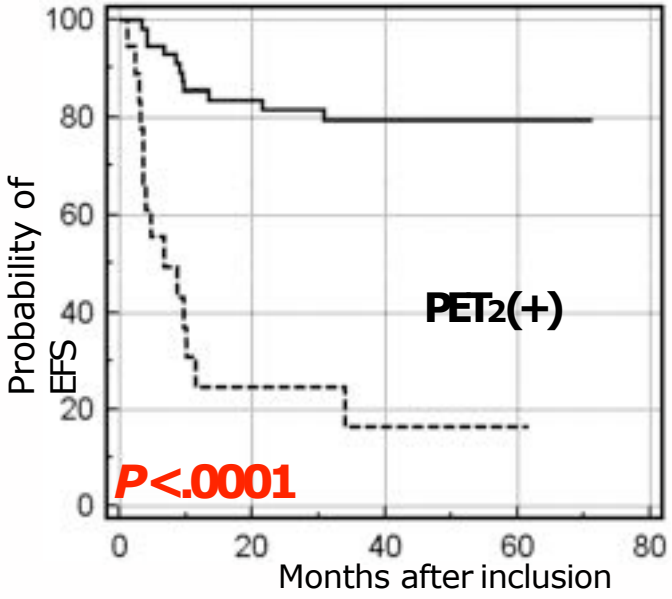


CHU Saint-Étienne

Analyse visuelle vs. quantitative

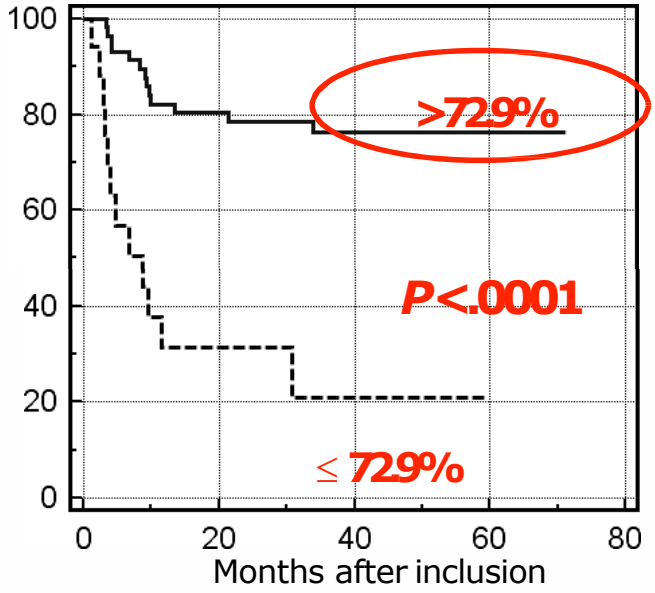
4 cycles, n=80

Analyse visuelle
(Créteil, MRU)



VPN=82.3%, VPP=77.8%

Analyse quantitative
(ΔSUVmax)



VPN=79.4%, VPP=70.6%

→ Réduction des faux-positifs si on attend 4 cycles

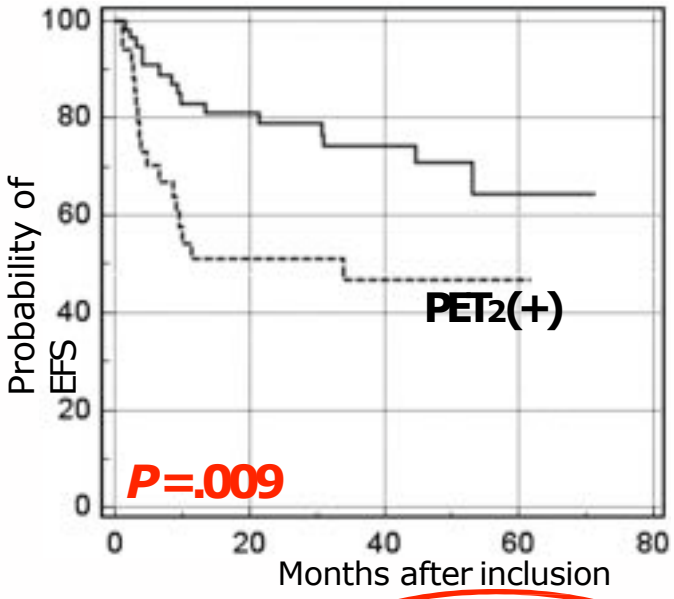
→ Analyse visuelle fiable, ΔSUV plus objectif

Itti et al. *J Nucl Med* 2009;50:527-33

Analyse visuelle vs. quantitative

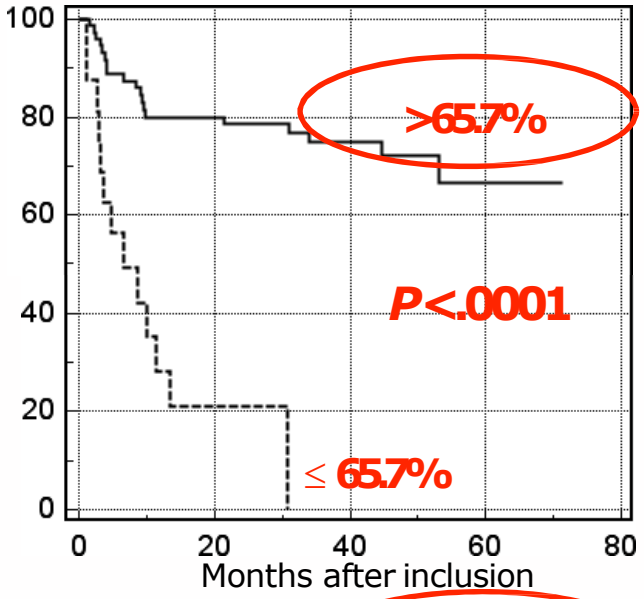
2 cycles, n=92

Analyse visuelle
(Créteil, MRU)



VPN=74.1%, VPP=50.0%

Analyse quantitative
(ΔSUVmax)



VPN=73.4%, VPP=84.6%

→ Réduction des faux-positifs, sans élévation des FN

Lin et al. *J Nucl Med* 2007;48:1626-32

Limites de la méthode

TEP 0 SUV< 10: Risque de faux positifs du ΔSUV (2-4% des patients)

Interim SUV >5: Risque de faux négatifs du ΔSUV

Casasnovas, Menton 2011

CHU Saint-Étienne

- 2 Cures:
  - négatif: **ΔSUVmaxPET0-2 > 66%**
  - Positif: **ΔSUVmaxPET0-2 ≤ 66%**
- 4 Cures:
  - Négatif: **ΔSUVmaxPET0-4 >70%**
  - Positif: **ΔSUVmaxPET0-4 ≤ 70%**

- Exceptions:
  - Si SUVmax baseline **< 10 et/ou** SUVmax **PET2/4 ≥ 5, on utilise l'échelle de Deauville…**

CHU Saint-Étienne

Critères d'interprétation DLBCL hors protocole

Association Analyse semi-quantitative +Echelle visuelle

- 2 Cures:
  - négatif: **ΔSUVmaxPET0-2 ≤66%+visuel 1.2.3**
  - Positif: **ΔSUVmaxPET0-2 ≥66%et/ou visuel 4-5**

- 4 Cures:
  - Négatif: **ΔSUVmaxPET0-4 >70%+visuel1.2.3**
  - Positif: **ΔSUVmaxPET0-4 ≤70%et/ou visuel 4-5**

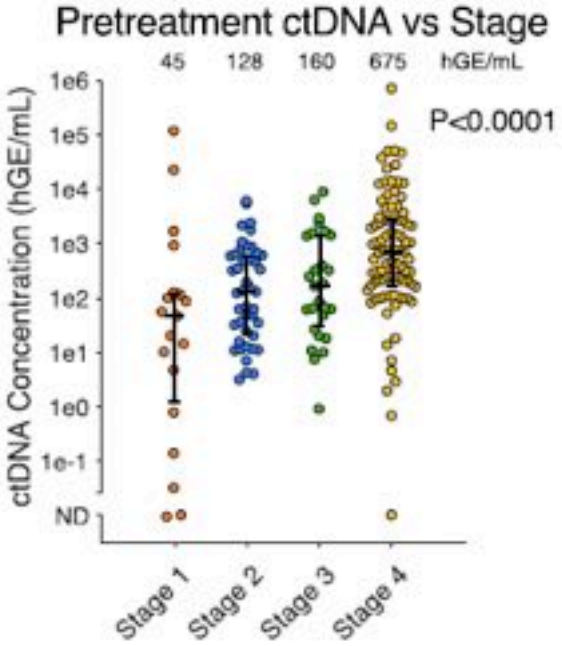
Même si **ΔSUVmax favorable**, TEP **positive** si fixation supérieure à la fixation hépatique

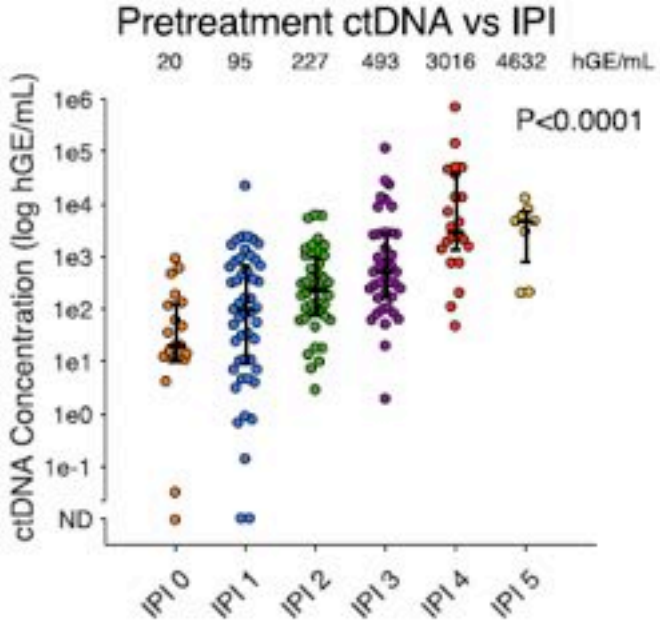
CHU Saint-Étienne

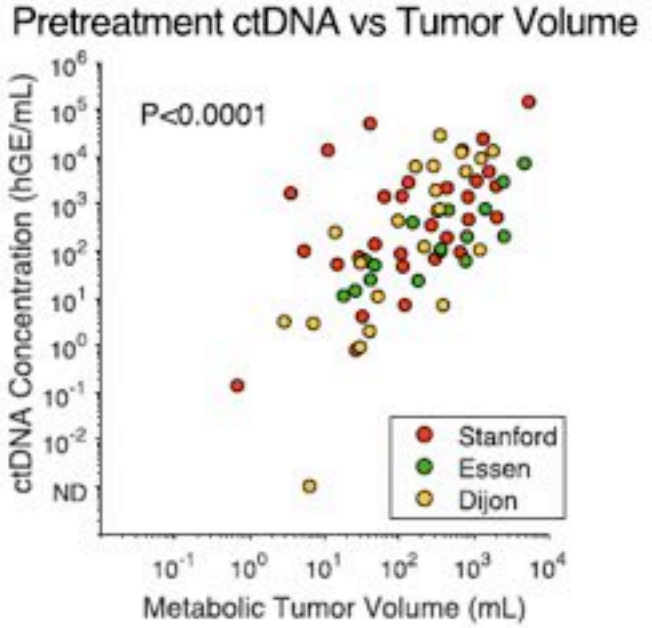
Futurs critères…

ctDNA correlates with clinical indices, tumor volume

- ctDNA levels in previously untreated patients correlated with clinical indices:
  - Clinical stage
  - Lactate dehydrogenase (LDH)
  - International Prognostic Index (IPI)
  - Metabolic Tumor Volume (MTV) from FDG-PET scan







D. Kurtz, ASH 2017

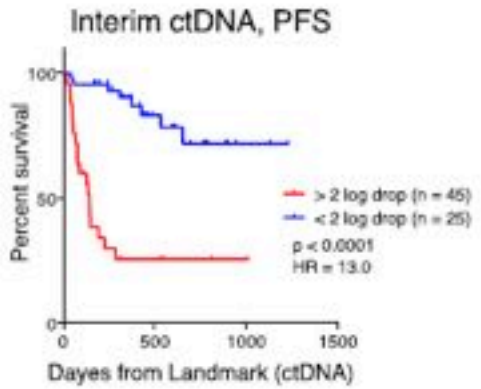
CHU Saint-Étienne

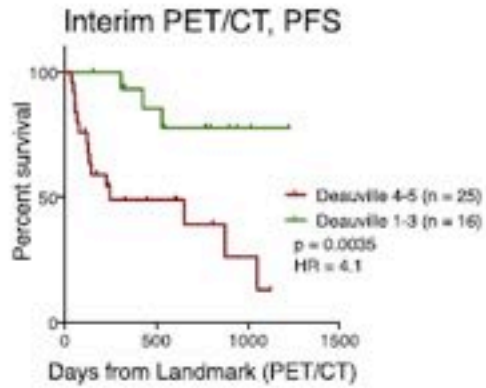
Comparison of change in ctDNA to interim PET/CT

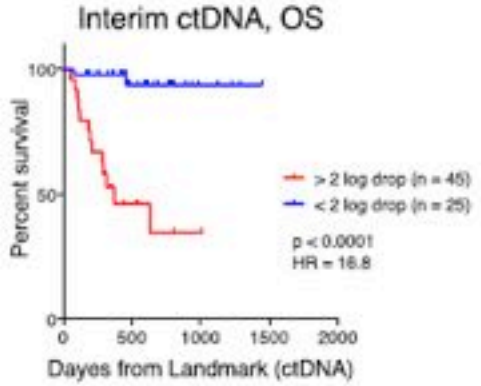
- Interim ctDNA compared to interim PET/CT
  - Max ctDNA change before cycle 2
  - PET/CT prior to cycle 4
- PET/CT and ctDNA concordant in 69% (21/36)

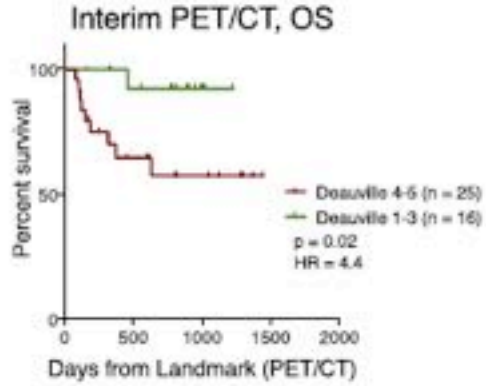
Hazard Ratios for interim response assessment

	PFS	OS
Interim ctDNA	13.0	16.8
Interim PET/CT	4.1	4.4





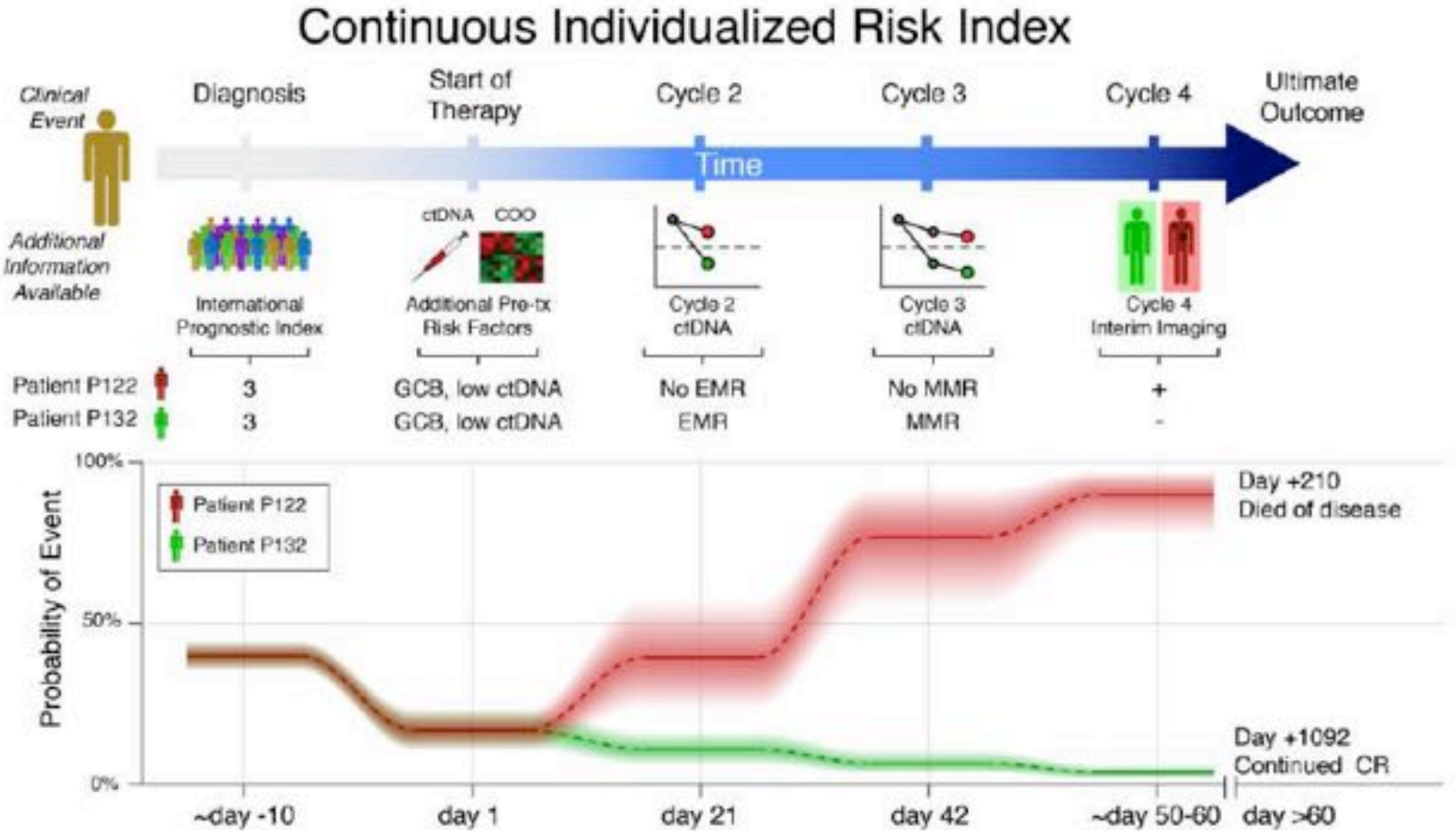




D. Kurtz, ASCO 2016

CHU Saint-Étienne

The Continuous Individualized Risk Index (CIRI)



D. Kurtz, ASH 2017

CHU Saint-Étienne

Tableau 53 : Valeurs pronostiques de la TEP précoce

étude	n	Temps d'imagerie	Suivi médian	TEP (-)	TEP(+)	traitement	Type d'étude	Grade
[JERUSALEM2000]	28 LNH (16 LBDGC)	2-5 cures	17,5 mois	2 y PFS 62 %	2 y PFS 0 %	0 % ritux	prospective	B
[SPAEPEN2002]	70 LNH (47 LBDGC)	3-4 cures	36,3 mois	2 y PFS 85 %	2 y PFS 4 %	0 % ritux	prospective	A
[MIKHAEEL2005]	121 LNH (75 LBDGC)	2-3 cures	24,4 mois	5 y PFS = 87 %	5 y PFS = 34 %	20 % ritux	rétrospective	B
[HAIOUN2005]	90 LNH (85 LBDGC)	2 cures	24 mois	2 y EFS = 82 %	2 y EFS = 43 %	41 % ritux	prospective	A
[DUPUIS2009]	103 LBDGC	4 cycles	53 mois	5 y EFS = 80 %	5 y EFS = 36 %	49 % ritux	prospective	A
[YANG2011]	161 LBDGC	3-4 cycles	30,8 mois	3 y PFS = 86 %	3 y PFS = 29 %	100 % ritux	prospective	A
[SAFAR2012]	112 LBDGC	2 cures	38 mois	3 y PFS = 84 % (77 % avec ΔSUV, n = 85)	3 y PFS = 47 % (38 % avec ΔSUV, n = 85)	100 % ritux	rétrospective	B
[ITTI2013]	114 LBDGC	2 cures	39 mois	3 y PFS = 81 % (79 % avec ΔSUV)	3 y PFS = 59 % (44 % avec ΔSUV)	100 % ritux	rétrospective	A (international validation study)
[NOLS2014]	73 LBDGC	3-4 cures	28,8 mois	PFS = 84 % (78 % avec ΔSUV)	PFS = 47 % (50 % avec ΔSUV)	? % ritux	rétrospective	B
[MAMOT2015]	138 LBDGC	2 cures	≥ 24 mois	2 y EFS = 74 %	2 y EFS = 48 %	100 % ritux	prospective	A
[HUTCHINGS2005]	85 LH	2-3 cures	40,2 mois	5 y PFS = 92 %	5 y PFS = 39 %	ABVD	rétrospective	B
[KOSTAKOGLU 2006]	47 lymphomes (24 LBDGC, 23 LH)	1 cure	28 mois	2 y PFS = 100 %	2 y PFS 13 %	ABVD	rétrospective	B
[GALLAMINI2007]	260 LH	2 cures	26,3 mois	2 y PFS = 96 %	2 y PFS = 13 %	ABVD	rétrospective	B
[CERCI2010]	104 LH	2 cures	36 mois	3 y EFS = 91 %	3 y EFS = 53 %	ABVD	prospective	B
[LEROUX2011]	90 LH	4 cures	49 mois	2 y PFS = 95 %	2 y PFS = 16 %	ABVD	prospective	A
[STRAUS2011]	99 LH	2 cures	39,6 mois	2 y PFS = 88 %	2 y PFS = 54 %	AVG	prospective	A
[ZINZANI2011B]	304 LH	2 cures	31 mois	9 y PFS = 92 %	9 y PFS = 27 %	ABVD	rétrospective	B
[MARKOVA2012]	69 LH	4 cures	55 mois	4 y PFS = 96 %	4 y PFS = 78 %	BEACOPP	rétrospective	B
[BIGGI2013]	260 LH	2 cures	37 mois	3 y FFS = 95 %	3 y FFS = 28 %	ABVD	rétrospective	A (international validation study)
[OKI2014]	229 LH	2-3 cures	45 mois	3 y PFS: 95,9 % (formes limitées), 83,3 % (formes limitées, bulky), 71,0 % (formes avancées)	3 y PFS: 76,9 % (formes limitées), 20,0 % (formes limitées, bulky), 44,4 % (formes avancées)	ABVD	N/A	B
[ROSSI2014]	59 LH	2 cures	50 mois	4 y PFS = 81 % (82 % avec ΔSUV)	4 y PFS = 45 % (30 % avec ΔSUV)	Contenant une anthracycline	rétrospective	B
[DUPUIS2012]	121 LF	4 cures	23 mois	2 y PFS = 86 %	2 y PFS = 61 %	R-CHOP	prospective	A
[LU2014]	57 LF	3 cures	42 mois	3 y PFS = 78mois	3 y PFS = 51 mois (p = 0.35)		rétrospective	B

CHU Saint-Étienne

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature

La TEP au FDG est recommandée lors de l'évaluation intermédiaire des LH et LBDGC pour identifier les patients répondeurs des patients non-répondeurs.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique (escalade, désescalade) des LBDGC.

La TEP au FDG est recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique dans certaines formes de LH.

CHU Saint-Étienne

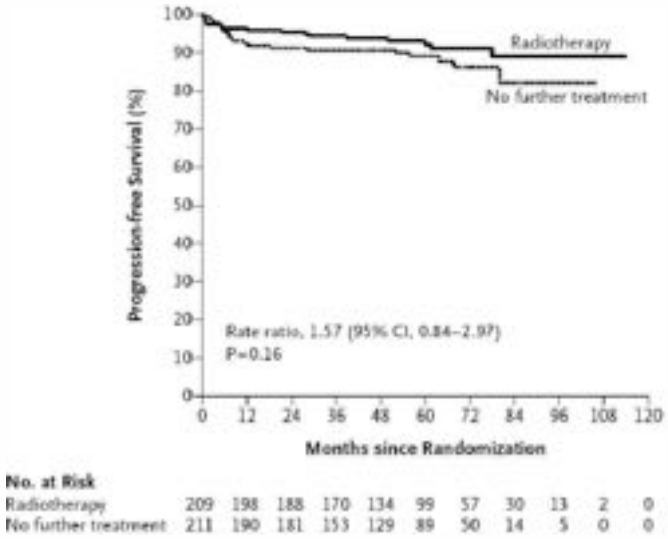
Fin de traitement

- TEP-FDG >CT pour confirmer la rémission
- Recommandée pour les lymphomes avides de FDG
- Valeurs pronostiques démontrées pour:
  - LBDGC
  - Hodgkin
- Masses positives dans le LBDGC et le hodgkin à biopsier avant de décider d'un rattrapage

ORIGINAL ARTICLE

Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

John Radford, M.D., Tim Illidge, M.D., Ph.D., Nicholas Counsell, M.Sc., Barry Hancock, M.D., Ruth Pettengell, M.D., Peter Johnson, M.D., Jennie Wimperis, D.M., Dominic Culligan, M.D., Bilyana Popova, M.Sc., Paul Smith, M.Sc., Andrew McMillan, M.B., Alison Brownell, M.B., Anton Kruger, M.B., Andrew Lister, M.D., Peter Hoskin, M.D., Michael O'Doherty, M.D., and Sally Barrington, M.D.



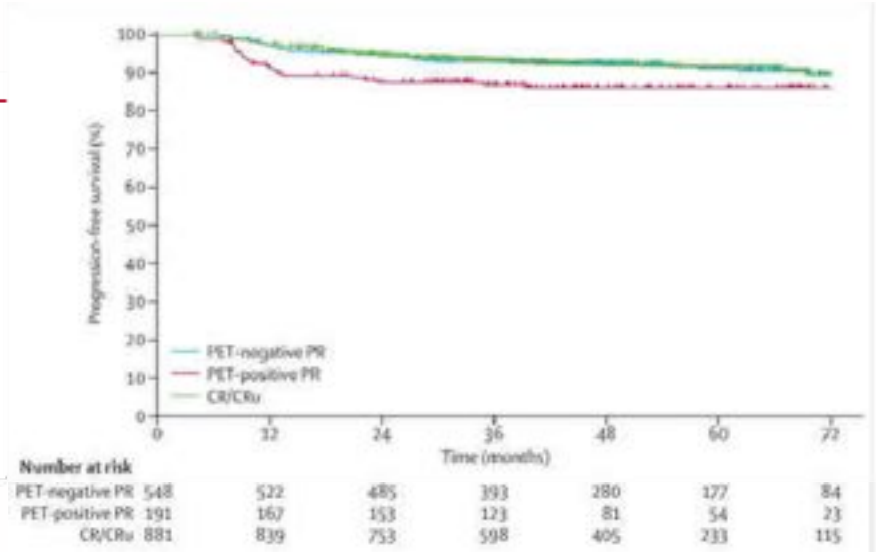
- Schéma similaire
  - Si TEP+sur masse résiduelle =Radiothérapie
  - Si TEP-sur masse résiduelle =Pas de Radiothérapie
- Survie semble discrètement moins bonne quand absence de radiothérapie
  - Quid des effets secondaires à distance de la radiothérapie ? Cancers radio-induits?
- Peut-on identifier un groupe «à haut risque »parmi les TEP+???

CHU Saint-Étienne

TEP de Fin de traitement et impact thérapeutique?

Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial

Andreas Engert, Heinz Haverkamp, Carsten Kobe*, Jana Markova, Christoph Renner, Antony Ho, Josée Zijlstra, Zdenek Král, Michael Fuchs, Michael Hallek, Lothar Kanz, Hartmut Döhner, Bernd Dörken, Nicole Engel, Max Topp, Susanne Klutmann, Holger Amthauer, Andreas Bockisch, Regine Kluge, Clemens Kratochwil, Otmar Schober, Richard Greil, Reinhard Andreesen, Michael Kneba, Michael Pfreundschuh, Harald Stein, Hans Theodor Eich, Rolf-Peter Müller, Markus Dietlein, Peter Borchmann, Volker Diehl, on behalf of the German Hodgkin Study Group, the Swiss Group for Clinical Cancer Research, and the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie†*



- Evaluation de l'intérêt de la radiothérapie en fin de traitement guidée par les résultats de la TEP
- Si TEP +sur masse résiduelle =Radiothérapie
- Si TEP – sur masse résiduelle =Pas de Radiothérapie
- 85%des pts PET +ne rechutent pas aprèsradiothérapie.
- Mais leur survie est néanmoins moins bonne que celle des TEP-

Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group

Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu, Michel Meignan, Martin Hutchings, Stefan P. Müeller, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, Richard I. Fisher, Judith Trotman, Otto S. Hoekstra, Rodney J. Hicks, Michael J. O'Doherty, Roland Hustinx, Alberto Biggi, and Bruce D. Cheson

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800

Interprétation

Echelle 5-PS recommandée pour l'évaluation de fin de traitement

Scores 1 and 2 are therefore considered to represent CMR. Score 3 also likely represents CMR at interim[25] and good prognosis at completion of standard treatment.[34,94,99] However, in trials where de-escalation is based on PET response, it may be preferable to consider score 3 as inadequate response to avoid undertreatment.[42]

Recommendation. The 5-PS is recommended for reporting PET-CT. Results should be interpreted in the context of the anticipated prognosis, clinical findings, and other markers of response. Scores 1 and 2 represent CMR. Score 3 also probably represents CMR in patients receiving standard treatment (type 1).

TEP négative

TEP négative le plus souvent
Notamment si iTEP négatif

TEP positive

score 1 : pas d'hyperfixation

score 2 : fixation ≤ médiastin

score 3 : fixation > médiastin mais ≤ foie

score 4 : fixation > foie

score 5 : fixation >> foie et/ou progression

Les pièges après traitement

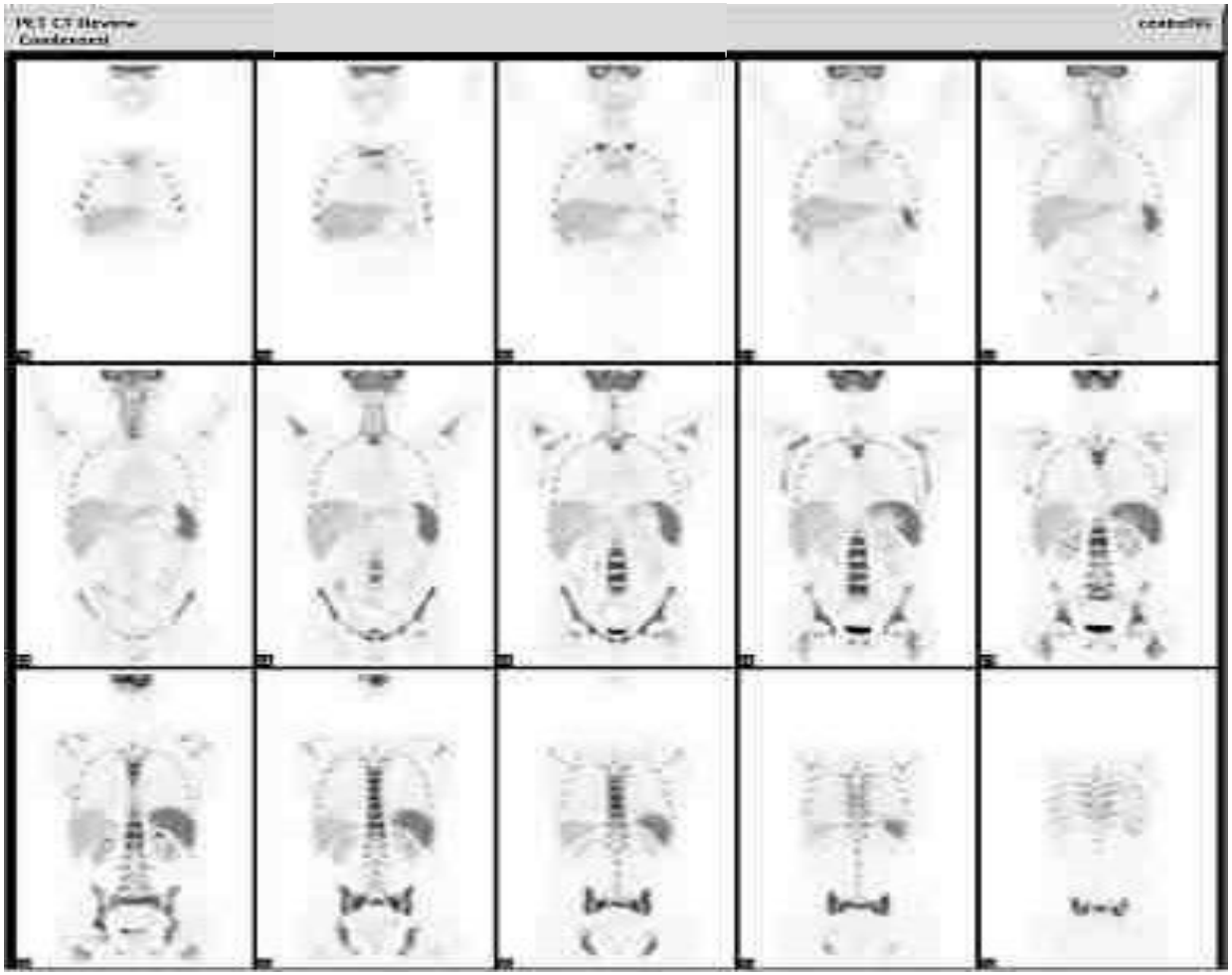


Graisses brunes



Sous Avlocardyl

Les pièges après traitement



Hyperactivité de la MO et la rate

Bilan de Surveillance

CHU Saint-Étienne

TEP et suivi thérapeutique?

- Non validé ensystématique
- Faux positifs +++/ Coût
- Intérêt chez certains patients à haut risque?

CHU Saint-Étienne

Lymphome folliculaire

CHU Saint-Étienne

The changing face of FL in recent years

1. Common lymphoma – and >60yrs is not so old!
2. Pre-treatment prognostic indices – assist in triaging who to W+W
3. Excellent reponse to immuno-chemotherapy
4. Duration of remissions prolonged by maintenance Rituximab
5. Risk of transformation into aggressive NHL
6. Death from lymphoma becoming a later event

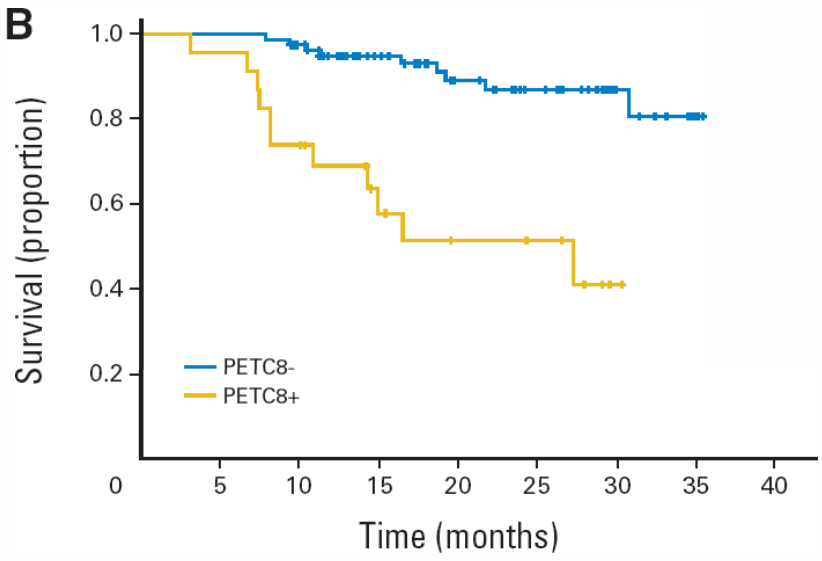
CHU Saint-Étienne

TEP au diagnostic

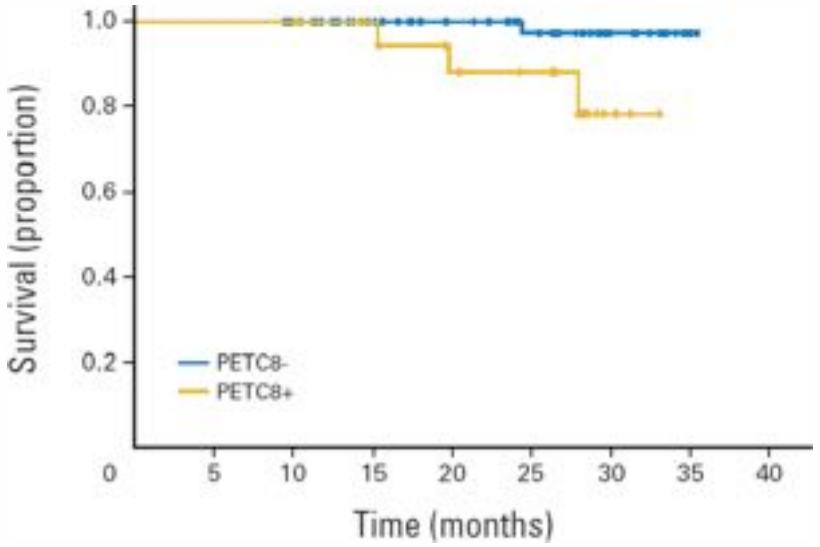
- Excellente Sensibilité (98%)
- SUV max élevées signes de transformation agressive *(Bodet-Milin, 2006)*
- Intérêt +++pour les stades I et II:
  - 18-31% d'upstaging tous stades confondus (*Fulham 2006, Karam 2006, Wirth 2008, Janikova 2008, Le Dortz 2010)*
  - 62% upstaging pour les stades I et II *(Luminari, 2013)*
- Meilleur staging extra-ganglionnaire *(Tychyj-Pinel ICML 2011, Luminari, 2013)*
- BOM indispensable: Se 30 à 40%

CHU Saint-Étienne

TEP de fin de traitement



PFS



OS

Evaluation de fin de traitement prédictive sur PFS et OS
Seuil 4 selon Deauville le plus discriminant et reproductible

Dupuis J et al. JCO 2012

CHU Saint-Étienne

Lymphome du manteau

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:1633–1642
DOI 10.1007/s00259-010-1469-2

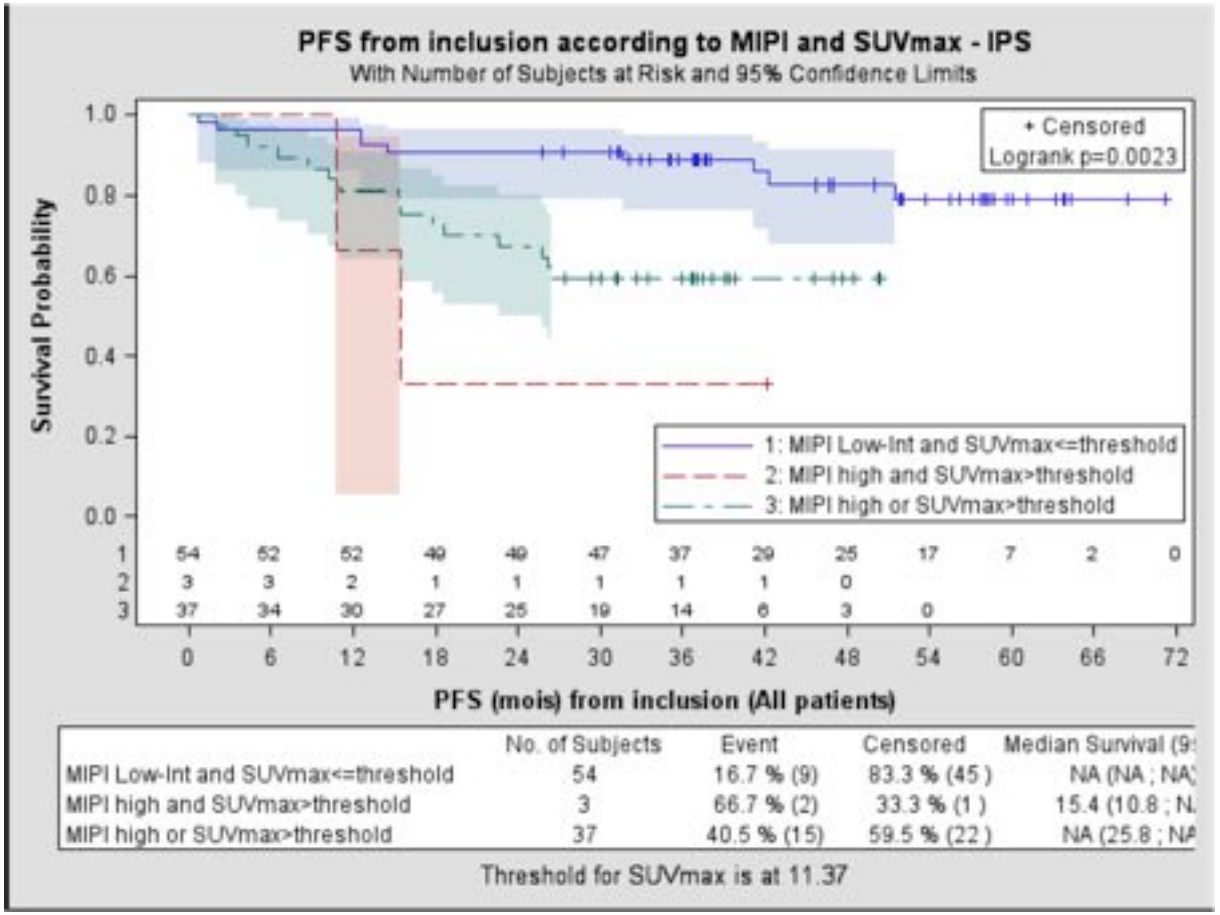
ORIGINAL ARTICLE

Prognostic impact of ^{18}F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group

Caroline Bodet-Milin · Cyrille Touzeau · Christophe Leux · Mehmet Sahin · Anne Moreau · Hervé Maisonneuve · Nadine Morineau · Henry Jardel · Philippe Moreau · Céline Gallazini-Crépin · Pascal Gries · Rémy Gressin · Jean-Luc Harousseau · Mohamad Mohty · Philippe Moreau · Françoise Kraeber-Bodere · Steven Le Gouill

Meilleur Pronostic du SUVmax associé au MIPI

- Trois groupes avec differents PFS



TEP et LLC

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia

Lorenzo Falchi,[1] Michael J. Keating,[1] Edith M. Marom,[2] Mylene T. Truong,[2] Ellen J. Schlette,[3] Rachel L. Sargent,[3] Long Trinh,[1] Xuemei Wang,[4] Susan C. Smith,[1] Nitin Jain,[1] Zeev Estrov,[1] Susan O'Brien,[1] William G. Wierda,[1] Susan Lerner,[1] and Alessandra Ferrajoli[1]

[1]Department of Leukemia, [2]Department of Diagnostic Radiology, [3]Department of Hematopathology, and [4]Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Key Points

- Histologically aggressive CLL differs from histologically indolent CLL. Patients with different CLL phases but similar SUV_{max} have similar outcomes.
- FDG/PET is a useful diagnostic tool for patients with CLL and suspected transformation.

Richter syndrome (RS) is associated with poor outcome. The prognosis of patients with histologically aggressive chronic lymphocytic leukemia (CLL), or HAC, has not been studied. We aimed to correlate 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoroglucose/positron emission tomography (FDG/PET) data, histological diagnosis, clinical characteristics, and survival in patients with CLL. A total of 332 patients with CLL were histologically classified as: 95 RS, 117 HAC, and 120 histologically indolent CLL (HIC). HAC and RS patients had higher maximum standardized uptake value (SUV_{max}), more frequent constitutional symptoms, poorer performance status (PS), lower hemoglobin and platelets, and higher lactate dehydrogenase and β-2-microglobulin. An SUV_{max} ≥10 strongly correlated with mortality (overall survival [OS], 56.7 vs 6.9 months in patients with SUV_{max} <10 vs ≥10). Survival of patients with RS and HAC was similar among patients with SUV_{max} <10 or ≥10. SUV_{max} ≥10, PS ≥2, bulky disease, and age ≥65 were independently associated with shorter OS. In patients undergoing both fine-needle aspiration and biopsy, the former proved diagnostically inadequate in 23%, 29%, and 53% of HIC, HAC, and RS, respectively. FDG/PET is a useful diagnostic tool in patients with CLL and suspected transformation. Patients with HAC show different characteristics and worse prognosis compared with those with HIC. Patients with different CLL phases, but similar SUV_{max} have similar outcome. Tissue biopsy should be preferred for diagnosing RS. (*Blood*. 2014;123(18):2783-2790)

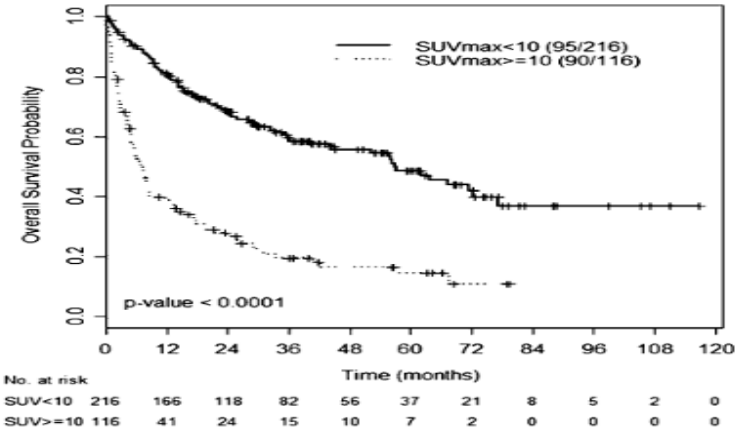


Figure 2. OS according to SUV_{max}. OS of patients with SUV_{max} >10 or SUV_{max} <10 across CLL histologies.

CHU Saint-Étienne

Conclusions

Bilan initial

- TEP-FDG recommandée dans les lymphomes avides de FDG
- TEP-FDG utile pour guider biopsie
- BOM: indications très limitées dans LH/DLBCL

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des LF, LH et LBDGC et autres lymphomes avides de FDG.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéo-médullaire des LH et des LBDGC et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la BOM.

La TEP au FDG est recommandée pour guider la biopsie en cas de signes cliniques, biologiques ou radiologiques faisant suspecter une transformation agressive d'une lymphopathie indolente.

Table 2. FDG Avidity According to WHO Classification

Histology	No. of Patients	FDG Avid (%)
HL	489	97-100
DLBCL	446	97-100
FL	622	91-100
Mantle-cell lymphoma	83	100
Burkitt's lymphoma	24	100
Marginal zone lymphoma, nodal	14	100
Lymphoblastic lymphoma	6	100
Anaplastic large T-cell lymphoma	37	94-100*
NK/T-cell lymphoma	80	83-100
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	31	78-100
Peripheral T-cell lymphoma	93	86-98
MALT marginal zone lymphoma	227	54-81
Small lymphocytic lymphoma	49	47-83
Enteropathy-type T-cell lymphoma	20	67-100
Marginal zone lymphoma, splenic	13	53-67
Marginal zone lymphoma, unspecified	12	67
Mycosis fungoides	24	83-100
Sezary syndrome	8	100†
Primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma	14	40-60
Lymphomatoid papulosis	2	50
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	7	71
Cutaneous B-cell lymphoma	2	0

NOTE. Data adapted,[64] with additional updates.[18,33,34,65-67]
Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FDG, [^{18}F]fluorodeoxyglucose; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NK, natural killer.
*Only 27% of cutaneous sites.
†Only 62% of cutaneous sites.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La valeur pronostique de la TEP intermédiaire (deux ou quatre cures de chimiothérapie) est largement démontrée dans le LH et le LBDGC pour identifier précocement les patients répondeurs de patients non-répondeurs (niveau de preuve A).

L'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'iTEP a été démontrée dans les LH traités par ABVD ou BEACOPP (niveau de preuve A).

L'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'iTEP, bien que souvent réalisée en routine, n'est pas encore démontrée dans les autres types de lymphome et les essais en cours apporteront des réponses prochainement (niveau de preuve C).

L'interprétation de l'iTEP doit être exprimée en utilisant l'échelle de Deauville et la classification de Lugano dans les comptes-rendus d'examen.

CHU Saint-Étienne

Conclusions

Evaluation thérapeutique: iTEP et fin de traitement

- score 1 : pas d'hyperfixation
- score 2 : fixation ≤médiastin

→ Toujours négatif: réponse métabolique complète

- score 3 : fixation >médiastin mais ≤foie

→ Réponse satisfaisante sur iTEP/ Réponse métabolique complète en fin de traitement

- score 4 : fixation >foie
- score 5 : fixation >>foie et/ou progression

→ Toujours positif: réponse insuffisante / réponse métabolique partielle

Conclusions

Tableau 55 : Critères de Lugano

Catégorie	Critères de réponse en TEP-TDM
Réponse métabolique complète	Scores 1, 2 ou 3* dans des sites ganglionnaires ou extra-ganglionnaires avec ou sans masse résiduelle
Réponse métabolique partielle	Scores 4 ou 5, avec diminution de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique ; lors d'une évaluation précoce → réponse partielle, lors d'une évaluation de fin de traitement → maladie résiduelle. Moelle osseuse : fixation ostéo-médullaire > moelle normale mais diminuée par rapport à la TEP pré-thérapeutique
Maladie métabolique stable	Scores 4 ou 5 sans modification significative par rapport à la TEP pré-thérapeutique
Maladie métabolique progressive	Scores 4 ou 5 avec une augmentation de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique et/ou nouveaux foyers attribuables au lymphome

Adapté de Cheson *et al.* J Clin Oncol 2014

* un score 3 représente probablement une réponse complète lors d'un traitement standard, mais dans les essais de désescalade thérapeutique basée sur la TEP, il pourrait être préférable de considérer un score 3 comme une mauvaise réponse pour éviter de sous-traiter le patient

CHU Saint-Étienne

Quelle place du volume métabolique tumoral (VMT) dans la stratification du risque dans les lymphomes?

CHU Saint-Étienne

- les avancées thérapeutiques (rituximab+++)ont changé le pronostic des lymphomes.

- Mais, il persiste toujours une fraction de patients réfractaires ou qui vont rechuter.
  - Lymphome agressif: LH, DLBCL.
  - Lymphome folliculaire

- Nécessité de facteurs pronostiques pour les identifier précocement.

CHU Saint-Étienne

Evaluation de l'extension tumorale: Classification Ann Arbor:

Initialement pour les HL

Notamment pour la radiothérapie

Élargit après aux autres LNH

Evaluation de la masse tumorale

Examen clinique

Radiographie de thorax

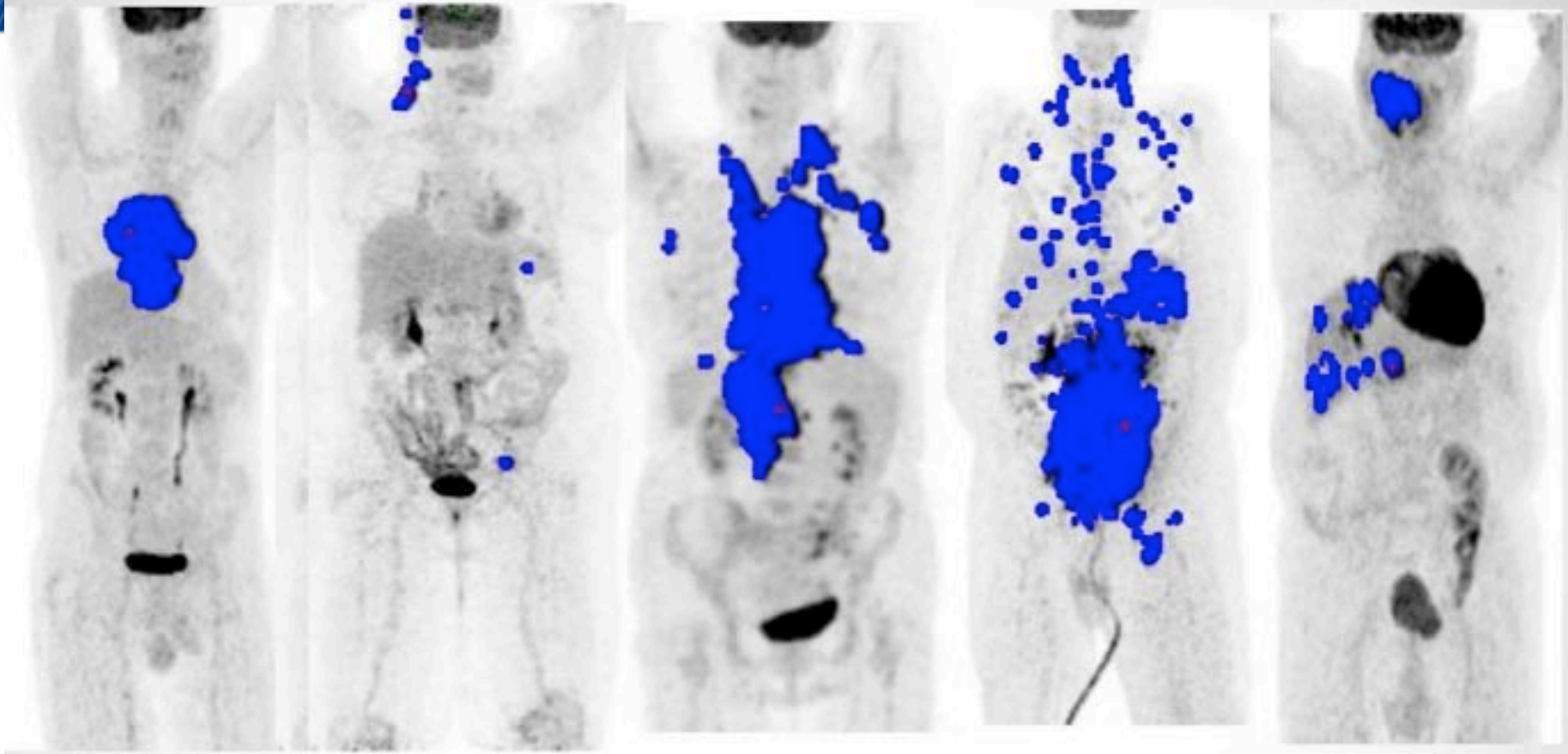
scanner

PRONOSTIC

- Nombre de sites envahis (extra ganglionnaire, ganglionnaire ...)
- Présence d'une masse «bulky»: quelle taillle? 7.5cm, 10cm?
- splénomégalie
- Cytopénies (Hb, GB, Plt)
- Taux sanguins de LDH, beta2 microglobuline

CHU Saint-Étienne

EXTENSION & CHARGE TUMORALE



STADE II
MTV = 400 ml

STADE III
MTV = 17ml

STADE III
MTV = 735 ml

STADE IV
MTV = 1854 ml

STADE IV
MTV = 129 ml

CHU Saint-Étienne

COMMENT MESURER LE TMTV?

Différentes Méthodes

- Seuillage
  - Seuillage absolu SUV>2,5
  - Seuillage basé sur %SUVmax : > 41% du SUVmax de la ROI

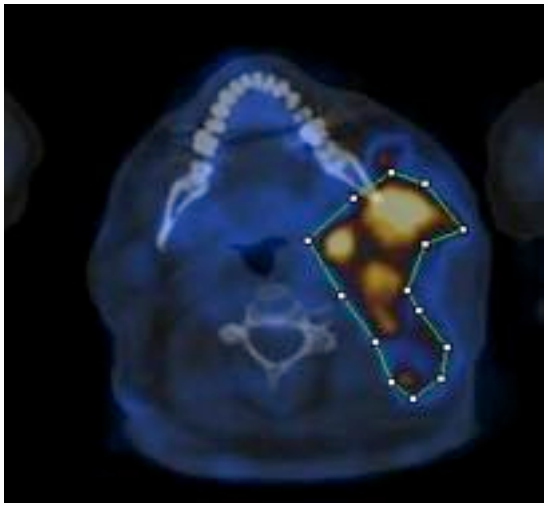
Methodology from phantom (Jaszcsak) studies (Erdi et al. Cancer 1997)

  - Seuillage adaptatif

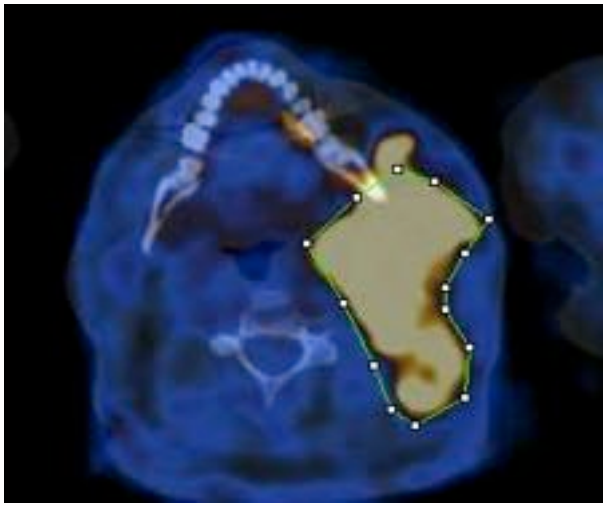
- Algorithme de segmentation
  - Edges detection (ex. gradient, watershed)
  - Clustering (ex. FCM, FLAB)

CHU Saint-Étienne

Délimitation manuelle?



LUT max=8
Volume (1 slice) =10ml



LUT max=3
Volume (1 slice) =13.9ml

Kanoun, *SNMMI* 2017

Problèmes

- quel Gold Standard?
- Fantômes? Réguliers et irréguliers

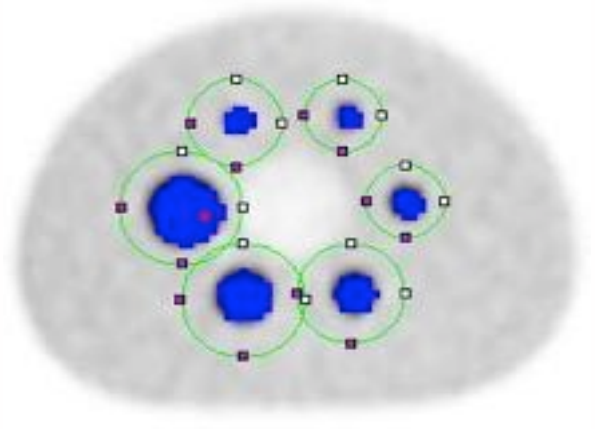
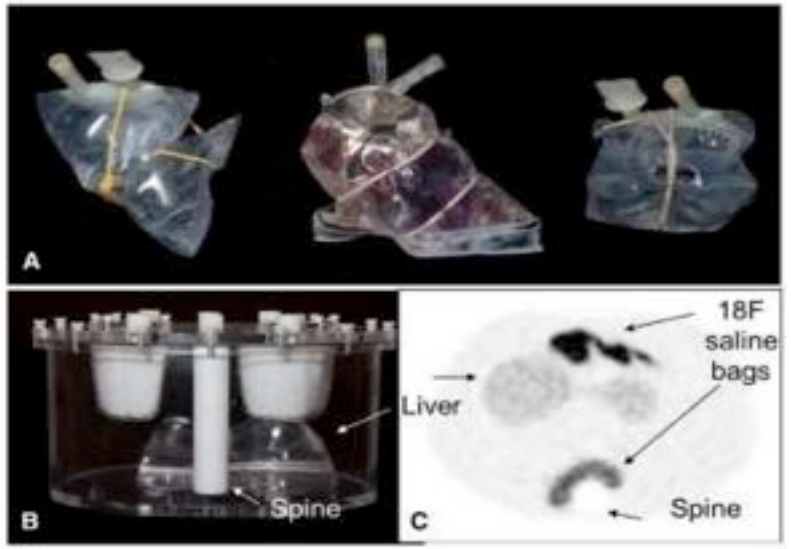
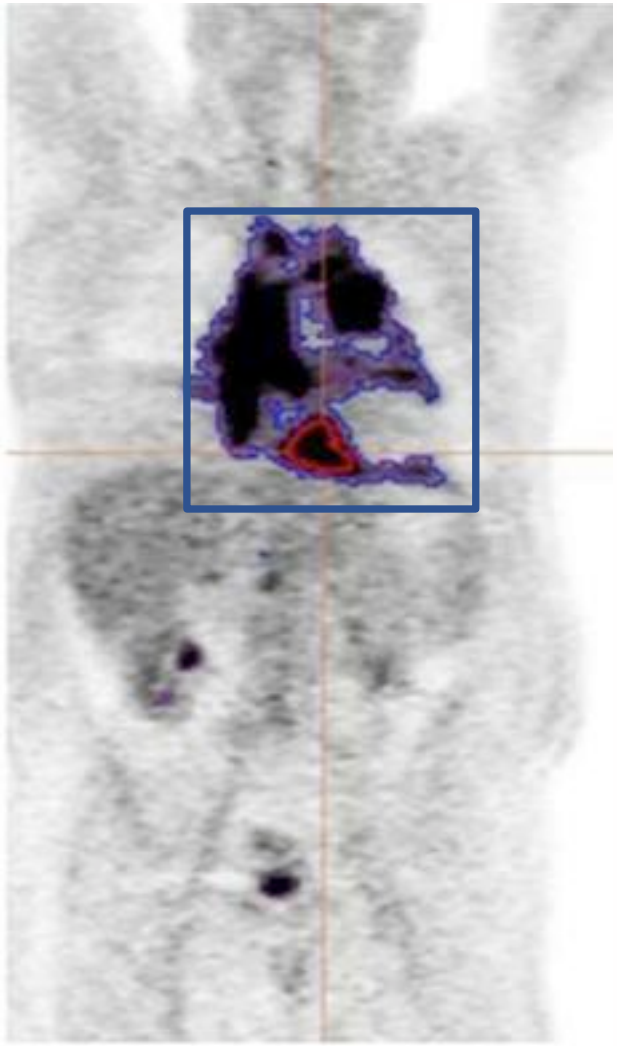


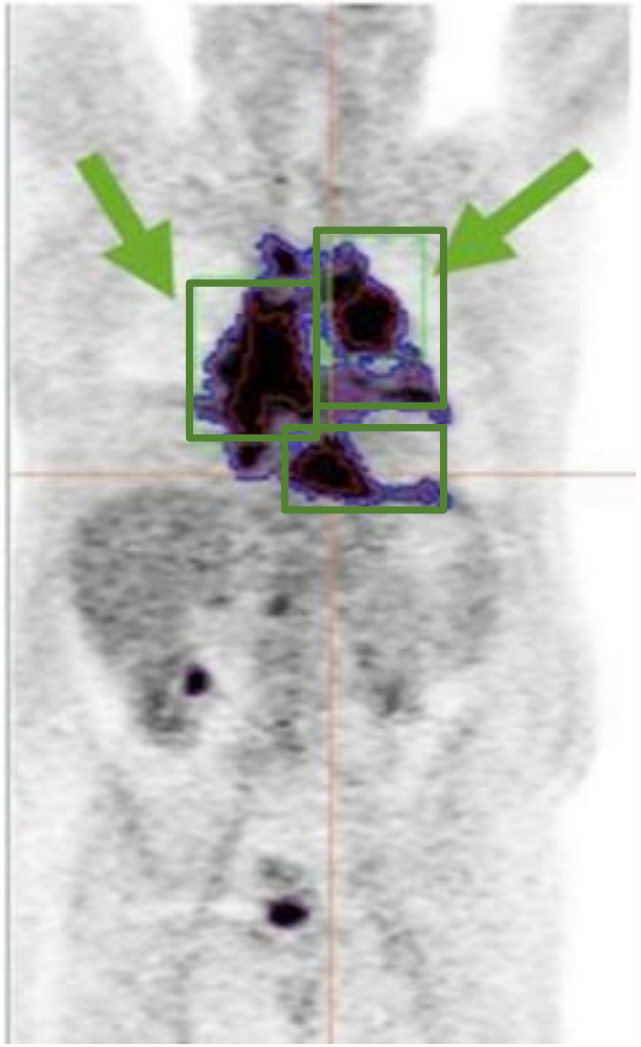
Fig. 1 Irregularly shaped phantoms (a) placed in the anthropomorphic torso phantom (b). c Transverse PET image of b filled with ^{18}F-saline



Meignan et al. EJNM 2014

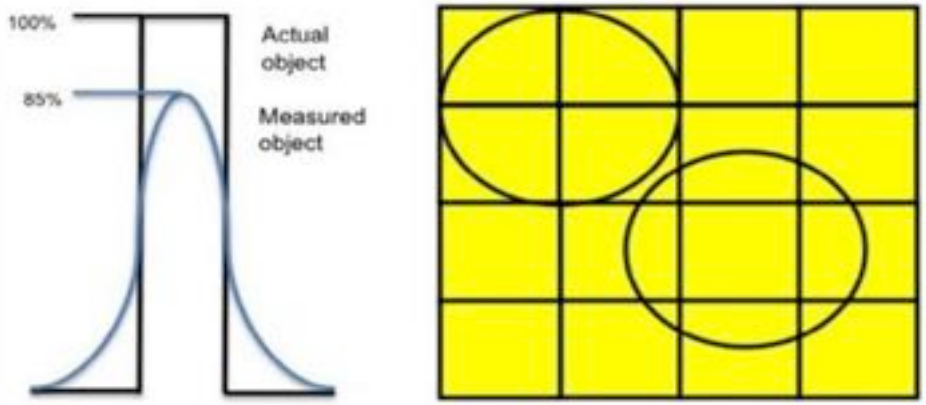
Reste bien loin de la complexité des patients!

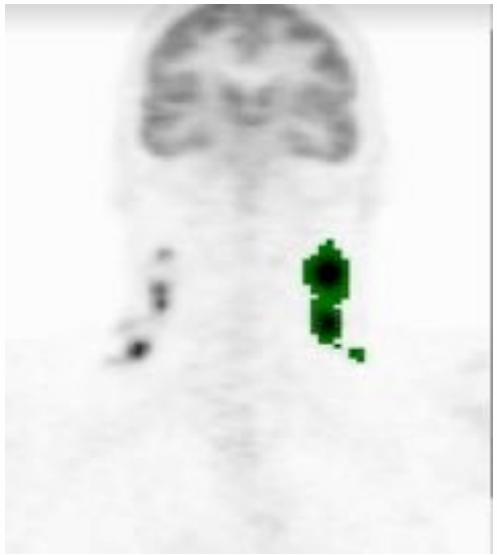


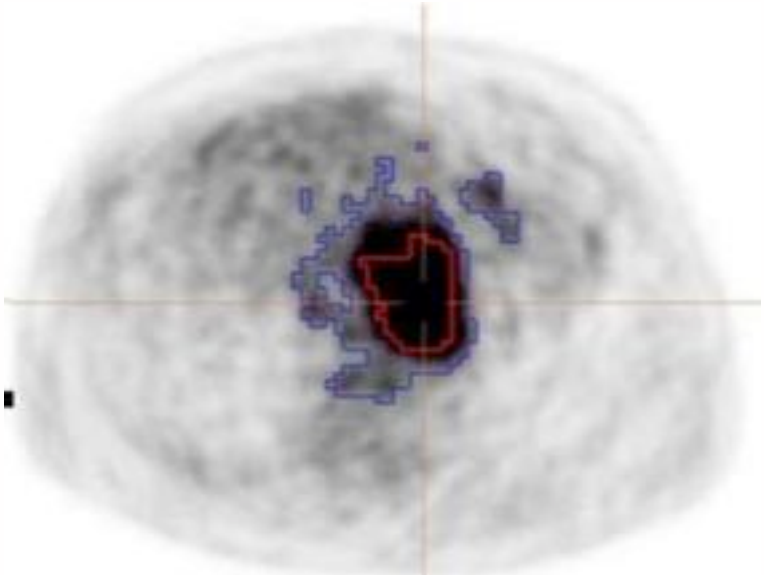


Ilyas, EJNMM 2018

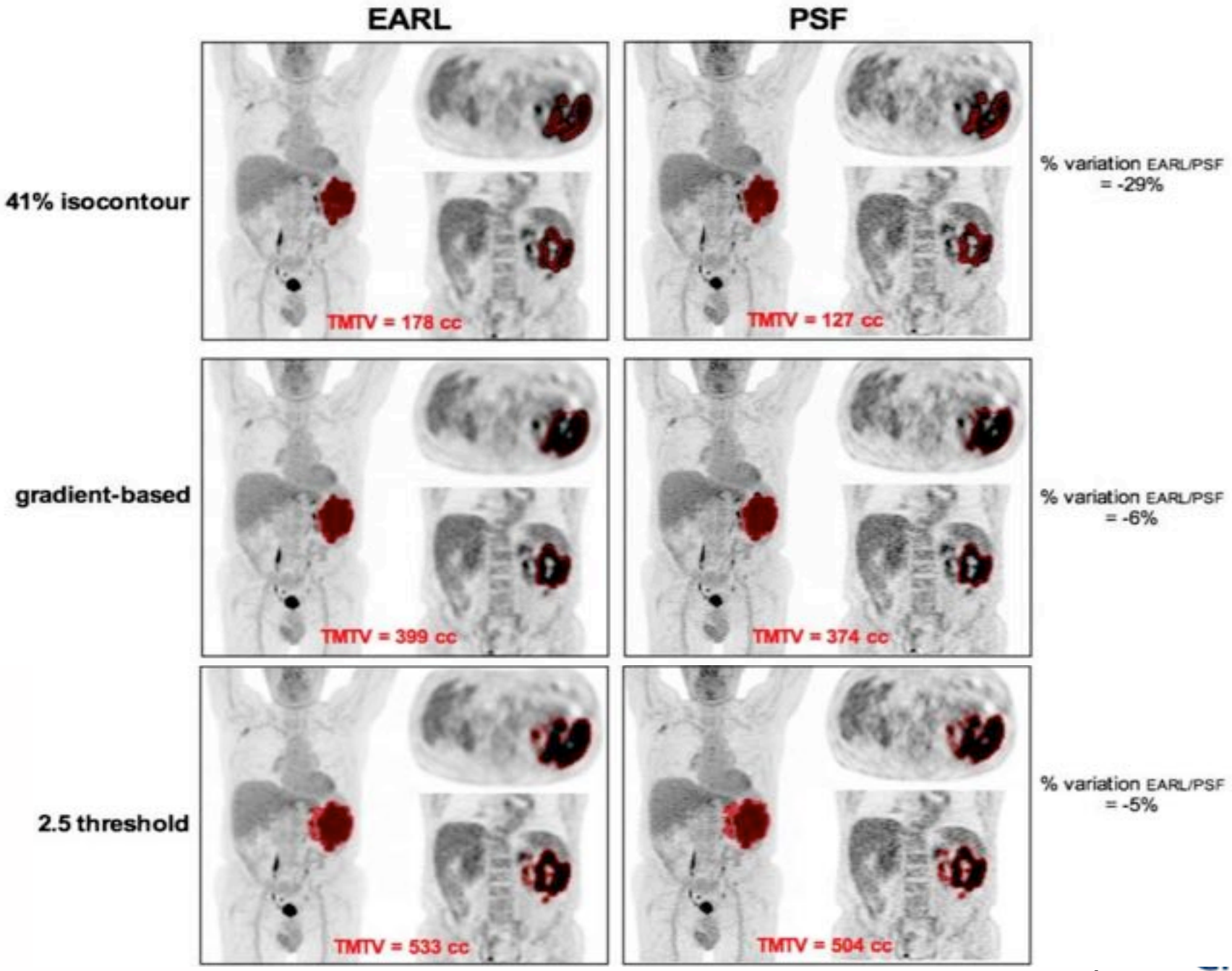
SUV > 2.5







Ilyas, EJNMM 2018

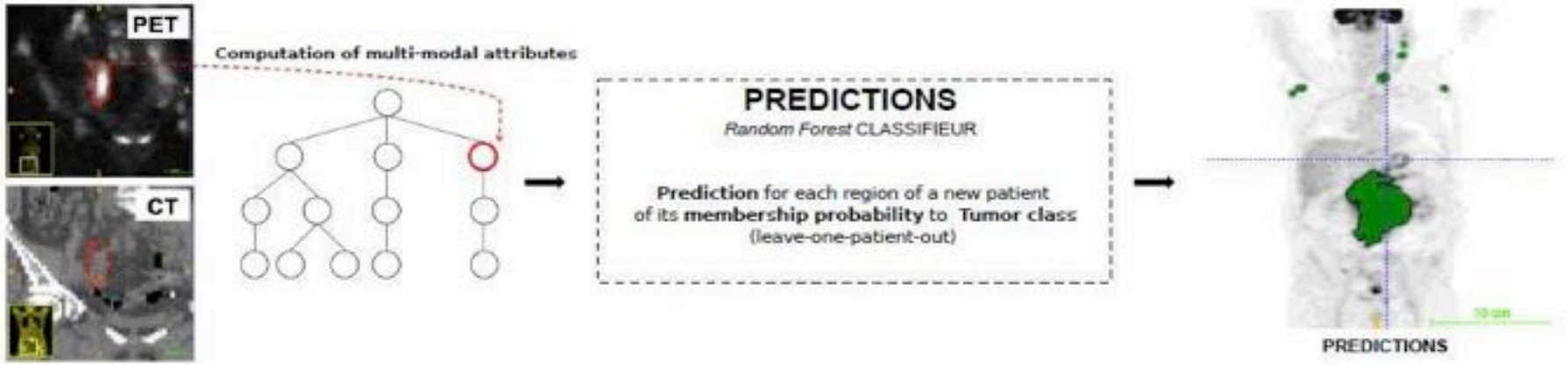


Aide N, EJNMM 2018

Vers la delineation automatique des VOI

Principe

Automated classification of structures from the **hierarchical representation** using 33 **multi-modal PET/CT descriptors** based on a supervised learning-based statistical model (random forest)



http://petctviewer.org/

Kanoun, *SNMMI* 2017

Conclusion

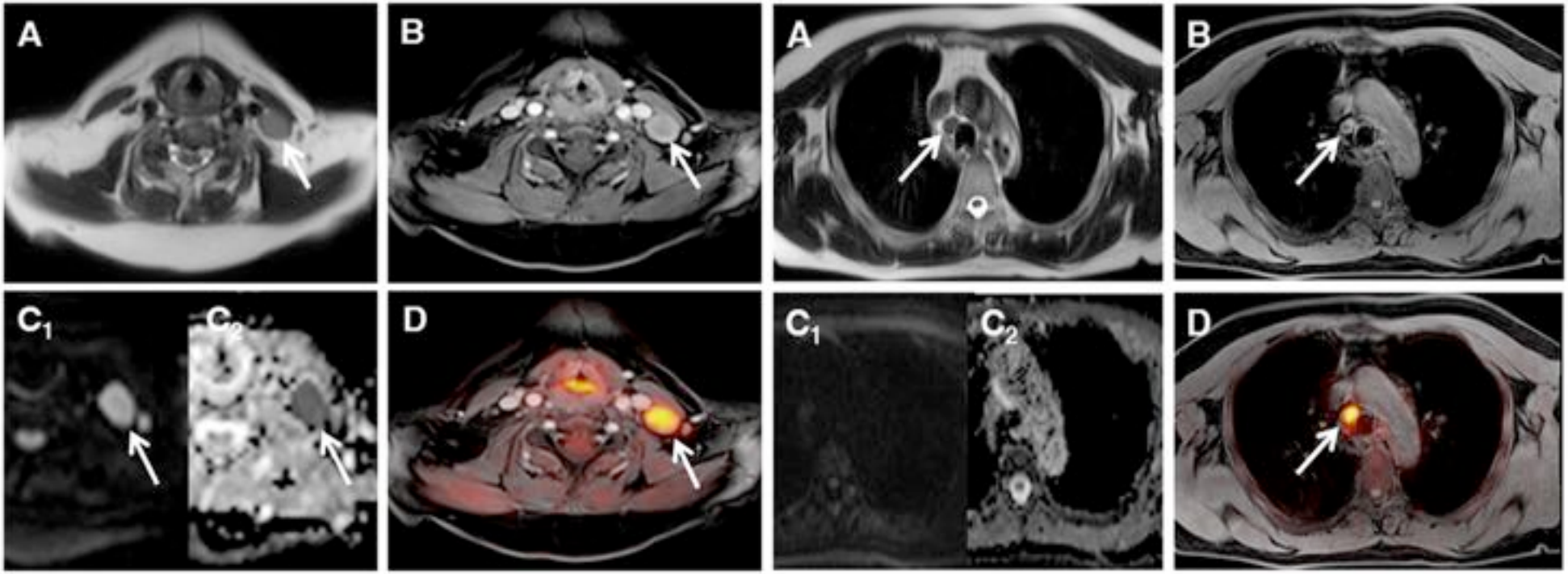
- Le volume métabolique, mesuré sur la TEP pré thérapeutique, est un nouveau facteur pronostique,
- A intégrer aux autres facteurs et index pronostiques
- pour identifier les patients à plus haut risque (réfractaires/rechutes précoces)

- **Valeur pronostique forte qui persiste quelle que soit la méthode de mesure utilisée.**

- Mais nécessite
  - des validations par des études prospectives,
  - une standardisation et une simplification pour que méthode puisse être généralisée.

Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma: a prospective comparison to standard FDG-PET/CT

Ken Herrmann[1,2], Marcelo Queiroz[3], Martin W. Huellner[1,3,4], Felipe de Galiza Barbosa[3], Andreas Buck[3], Niklaus Schaefer[1,3,4], Paul Stoltzman[1,3,4] and Patrick Veit-Haibach[1,4,5*]



Evaluation de la réponse aux immunomodulateurs par TEP-FDG

LMNH et MH

Critères Lyric

CR		
PR	**Idem que Lugano**	
PD	Idem que Lugano avec les exceptions suivantes :	
	IR1	**≥ 50% augmentation SLD dans les 12 premières semaines**
	IR2	**< 50% d'augmentation de SLD avec** **(a) Apparition de nouvelles lésions** **(b) < 50% augmentation de PPD d'une ou plusieurs lésions sous traitement**
	IR3	**Augmentation de la SUV sans progression radiologique**

CHU Saint-Étienne

D'après Cheson BD et al, Blood 2016

Indeterminate Response (IR)

- Provisional term
- To identify lesions that may be flare vs PD
- Does not make direct reference to underlying mechanism
- Allows appropriate patients to remain on treatment
  - until reassessment to confirm or refute PD
  - or biopsy proven disease

CHU Saint-Étienne

Evaluation de la réponse aux immunomodulateurs par TEP-FDG

La TEP peut elle aider le clinicien?

<u>En début de traitement</u> :

La TEP ne peut pas diagnostiquer précocement les non répondeurs, mais elle **peut être utile pour le diagnostic précoce des effets secondaires de l'immunothérapie**

<u>En fin de traitement :</u>

- **Une TEP négative permet d'identifier les patients pour lesquels on peut stopper le traitement**
- Une TEP positive ne permet pas de trancher entre maladie résiduelle et inflammation tumorale thérapeutique

CHU Saint-Étienne

MERCI

CHU Saint-Étienne